

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Zapilux Neo 5 mg orodisperzibilni filmi  
Zapilux Neo 10 mg orodisperzibilni filmi  
Zapilux Neo 15 mg orodisperzibilni filmi  
Zapilux Neo 20 mg orodisperzibilni filmi

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Zapilux Neo 5 mg orodisperzibilni filmi:*

En orodisperzibilni film vsebuje 5 mg olanzapina.  
Pomožne snovi z znanim učinkom: 0,8 mg sorbitola in 0,1 mg levomentola na orodisperzibilni film

*Zapilux Neo 10 mg orodisperzibilni filmii:*

En orodisperzibilni film vsebuje 10 mg olanzapina.  
Pomožne snovi z znanim učinkom: 1,6 mg sorbitola in 0,2 mg levomentola na orodisperzibilni film

*Zapilux Neo 15 mg orodisperzibilni filmi:*

En orodisperzibilni film vsebuje 15 mg olanzapina.  
Pomožne snovi z znanim učinkom: 2,4 mg sorbitola in 0,3 mg levomentola na orodisperzibilni film

*Zapilux Neo 20 mg orodisperzibilni filmi:*

En orodisperzibilni film vsebuje 20 mg olanzapina.  
Pomožne snovi z znanim učinkom: 3,2 mg sorbitola in 0,4 mg levomentola na orodisperzibilni film

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilni film

*Zapilux Neo 5 mg orodisperzibilni filmi:*

rumeni, pravokotni (2 cm<sup>2</sup>), prožni lističi

*Zapilux Neo 10 mg orodisperzibilni filmi:*

rumeni, pravokotni (4 cm<sup>2</sup>), prožni lističi

*Zapilux Neo 15 mg orodisperzibilni filmi:*

rumeni, pravokotni (6 cm<sup>2</sup>), prožni lističi

*Zapilux Neo 20 mg orodisperzibilni filmi:*

rumeni, pravokotni (8 cm<sup>2</sup>), prožni lističi

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za zdravljenje shizofrenije.

Olanzapin je učinkovit pri vzdrževanju kliničnega izboljšanja med nadaljevalnim zdravljenjem pri bolnikih, pri katerih je prišlo do začetnega odziva na zdravljenje.

Olanzapin je indiciran za zdravljenje zmerne do hude manične epizode. Pri bolnikih z bipolarno motnjo in manično epizodo, ki se je odzvala na zdravljenje z olanzapinom, je olanzapin indiciran za preprečevanje ponovnega pojava bolezni (glejte poglavje 5.1).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odrasli

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

Manična epizoda: Začetni odmerek je 15 mg kot enkratni dnevni odmerek pri monoterapiji ali 10 mg dnevno pri kombiniranem zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje recidiva pri bipolarni motnji: Priporočeni začetni odmerek je 10 mg/dan. Pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin za zdravljenje maničnih epizod, nadaljujte terapijo za preprečevanje recidiva z enakim odmerkom. Če pride do nove manične, mešane ali depresivne epizode, je treba zdravljenje z olanzapinom nadaljevati (po potrebi s prilagoditvijo odmerka) in razpoloženske simptome glede na klinične indikacije zdraviti z dopolnilno terapijo.

Med zdravljenjem shizofrenije, manične epizode in preprečevanje recidiva bipolarne motnje se lahko dnevni odmerek prilagaja na osnovi kliničnega statusa posameznika v razponu 5 – 20 mg/dan. Povečanje odmerka na več od priporočenega začetnega odmerka se priporoča le po ustrezni klinični oceni, odmerka pa naj se v splošnem ne povečuje v intervalih, krajših od 24 ur. Zapilux Neo orodisperzibilni film naj bolnik vzame 2 uri pred obrokom ali po njem, saj hrana lahko vpliva na absorpcijo olanzapina v takšni farmacevtski obliki. Ob prenehanju jemanja olanzapina je treba odmerek zmanjševati postopno.

Zapilux Neo orodisperzibilni film se namesti v usta neposredno na jezik, kjer se hitro raztopi v slini in se tako lažje pogoltne. Odstranjevanje nedotaknjene orodisperzibilnega filma iz ust je težavno. Zapilux Neo orodisperzibilni film se lahko vzame z vodo ali brez nje.

Zapilux Neo orodisperzibilni filmi so primerljivi z Zapilux filmsko obloženimi tabletami, s podobno hitrostjo in obsegom absorpcije. Imajo enake odmerke in pogostost dajanja kot Zapilux filmsko obložene tablete. Zapilux Neo orodisperzibilni filmi se lahko uporabljajo kot alternativa filmsko obloženim tabletam in orodisperzibilnim tabletam olanzapina.

### Pediatrična populacija

Uporabe olanzapina ne priporočamo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Pri kratkotrajnih študijah pri mladostnikih so poročali o večjem obsegu povečanja telesne mase in sprememb ravni maščob in prolaktina kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

### Starejše osebe

Pri starejših od 65 let manjši začetni odmerek ni rutinsko indiciran, vendar moramo preučiti to možnost, kadar jo upravičujejo klinični dejavniki (glejte poglavje 4.4).

### Bolniki z ledvično in/ali jetrno okvaro

Pri takšnih bolnikih moramo razmisliti o manjšem začetnem odmerku (5 mg). V primerih zmerne jetrne insuficience (ciroza, Child-Pugh stopnja A ali B) mora biti začetni odmerek 5 mg in se ga lahko le previdno povečuje.

### Spol

Za ženske bolnice v primerjavi z moškimi začetnega odmerka in razpona odmerkov ni treba rutinsko prilagajati.

### Kadilci

Za nekadilce v primerjavi s kadilci začetnega odmerka in razpona odmerkov ni treba rutinsko prilagajati.

Kadar je prisoten več kot en dejavnik, ki bi lahko povzročil počasnejšo presnovo (ženski spol, starost, nekadilski status), je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku. Pri takšnih bolnikih naj bo povečevanje odmerka, če je indicirano, konzervativno.

V primerih, ko je treba povečati odmerek za 2,5 mg, naj se uporabijo filmsko obložene tablete olanzapina.

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, levomentol ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Bolniki z znanim tveganjem za glavkom z zaprtim zakotjem.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri antipsihotičnem zdravljenju lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja pride v nekaj dneh do nekaj tednih. V tem času je treba bolnike skrbno opazovati.

### Psihoze, povezane z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni odobren za zdravljenje psihoz, povezanih z demenco, in/ali vedenjskih motenj in ni priporočljiv za uporabo v tej skupini bolnikov zaradi povečane umrljivosti in tveganja za možganskožilne dogodke.

### *Povečanje umrljivosti pri starejših osebah z demenco*

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom (s trajanjem 6 – 12 tednov), ki so vključevali starejše osebe (povprečna starost 78 let) s psihozami, povezanimi z demenco, in/ali motnjami vedenja, je bila smrtnost pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, dvakrat večja kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja smrtnost ni povezana z odmerkom olanzapina (povprečni dnevni odmerek 4,4 mg) ali trajanjem zdravljenja. Dejavniki tveganja, ki pri tej populaciji bolnikov lahko vodijo k zvišani umrljivosti, vključujejo starost nad 65 let, disfagijo, sedacijo, podhranjenost in dehidracijo, pljučna stanja (npr. pljučnico,

aspiracijsko ali neaspiracijsko) ali sočasno uporabo benzodiazepinov. Pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, je bila smrtnost večja kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom, neodvisno od dejavnikov tveganja.

#### *Možganskožilni neželeni dogodki*

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o možganskožilnih neželenih dogodkih (npr. možganska kap, prehodni ishemični napad), vključno s smrtnimi izidi. Pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, je bila pogostnost možganskožilnih neželenih dogodkov trikrat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (1,3 % v primerjavi z 0,4 %). Vsi bolniki, zdravljeni z olanzapinom ali placebom, ki so doživeli možganskožilni dogodek, so imeli že obstoječe dejavnike tveganja. Ugotovljena dejavnika tveganja za možganskožilne neželene dogodke v povezavi z zdravljenjem z olanzapinom sta bila starost nad 75 let in žilna/mešana demenca. Učinkovitost olanzapina se v teh kliničnih poskusih ni ugotavljala.

#### Parkinsonova bolezen

Uporabe olanzapina za zdravljenje psihoze, povezane z dopaminskimi agonisti, pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ne priporočamo. V kliničnih poskusih so pogosto in večkrat kot pri placebo poročali o poslabšanju simptomov Parkinsonove bolezni in halucinacijah (glejte poglavje 4.8) in olanzapin pri zdravljenju psihotičnih simptomov ni bil učinkovitejši od placeba. V teh poskusih so morali biti bolniki na začetku stabilni na najnižjem učinkovitem odmerku zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni (dopaminskega agonista) in ostati na istem zdravilu za zdravljenje Parkinsonove bolezni in istem odmerku zdravila ves čas študije. Začetni odmerek olanzapina je bil 2,5 mg/dan in so ga po presoji preiskovalca povečevali do največ 15 mg/dan.

#### Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

NMS je potencialno življenjsko nevarno stanje, povezano z antipsihotičnimi zdravili. O redkih primerih NMS so poročali tudi v povezavi z olanzapinom. Klinična izraznost NMS so hiperpireksija, mišična okorelost, spremenjen duševni status in znaki avtonomne nestabilnosti (nepravilen utrip ali krvni tlak, tahikardija, diaforeza in srčna disritmija). Dodatni znaki lahko vključujejo povišano kreatinin-fosfokinazo, mioglobinurijo (rabdmiolizo) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, značilne za NMS, ali ima nepojasnjeno visoko vročino brez dodatne klinične izraznosti NMS, mora prekiniti jemanje vseh antipsihotičnih zdravil, vključno z olanzapinom.

#### Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Občasno so poročali o hiperglikemiji in/ali razvoju ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno povezanimi s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih poročajo o predhodnem povečanju telesne mase, kar je lahko dejavnik tveganja. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje, skladno s smernicami za antipsihotike, npr. merjenje glukoze v krvi na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na leto. Bolnike, ki se zdravijo s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Zapilux Neo, je treba opazovati za znake in simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost), bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja zanjo pa redno spremljati zaradi poslabšanja nadzora glukoze. Redno moramo spremljati telesno maso, npr. na začetku, 4, 8 in 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato na vsake tri mesece.

### Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, so pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, opazili neželene spremembe v lipidih (glejte poglavje 4.8). Te spremembe je treba ustrezno klinično obravnavati, predvsem pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj lipidov. Bolnikom, ki se zdravijo s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Zapilux Neo, moramo v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike redno spremljati lipide, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato vsakih 5 let.

### Antiholinergična aktivnost

Olanzapin je pokazal antiholinergično aktivnost *in vitro*, vendar so izkušnje v kliničnih preskušanjih pokazale nizko pojavnost povezanih dogodkov. Ker so klinične izkušnje z olanzapinom pri bolnikih s sočasnimi boleznimi omejene, priporočamo previdnost pri predpisovanju olanzapina bolnikom s hipertrofijo prostate ali s paralitičnim ileusom in z njim povezanimi stanji.

### Delovanje jeter

Pogosto so opazili prehodno asimptomatsko zvišanje ravni jetrnih aminotransferaz, alanintransferaze (ALT) in aspartattransferaze (AST), predvsem na začetku zdravljenja. Previdnost in redno spremljanje je potrebno pri bolnikih z zvišano ALT in/ali AST, bolnikih z znaki in simptomi jetrne okvare, bolnikih z že obstoječimi stanji, povezanimi z omejeno funkcionalno rezervo jeter, in bolnikih, ki se zdravijo s potencialno hepatotoksičnimi zdravili. V primeru diagnosticiranega hepatitisa (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano jetrno okvaro) je treba zdravljenje z olanzapinom prekiniti.

### Nevtropenija

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo zaradi kateregakoli razloga znižano število levkocitov in/ali nevtrofilcev, pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo, pri bolnikih z anamnezo z zdravili povzročene depresije kostnega mozga/toksičnosti za kostni mozeg, pri bolnikih z depresijo kostnega mozga, povzročeno s sočasno boleznijo, zdravljenjem z obsevanjem ali kemoterapijo, ter pri bolnikih s hipereozinofilnimi stanji ali mieloproliferativno boleznijo. O nevtropeniji pogosto poročajo pri sočasnem jemanju olanzapina in valproata (glejte poglavje 4.8).

### Prenehanje zdravljenja

Pri nenadni prekinitvi jemanja olanzapina so redko ( $\geq 0,01\%$  in  $< 0,1\%$ ) poročali o akutnih simptomih, kot so znojenje, nespečnost, tremor, tesnoba, slabost ali bruhanje.

### Interval QT

V kliničnih preskušanjih so bila klinično pomembna podaljšanja  $QT_c$  (interval QT, popravljen po Fridericiju [ $QT_cF$ ],  $\geq 500$  milisekund [ms] kadarkoli nad osnovno vrednostjo pri bolnikih z osnovno vrednostjo  $QT_cF < 500$  ms) pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, občasna (0,1 % do 1 %) in brez pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi s placebom. Vendar pa je kot pri drugih antipsihotikih potrebna previdnost, kadar se olanzapin predpisuje skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval  $QT_c$ , predvsem pri starejših osebah, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca,

hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

### Tromboembolija

Občasno ( $\geq 0.1\%$  in  $< 1\%$ ) so poročali o začasni povezavi med zdravljenjem z olanzapinom in vensko tromboembolijo. Vzročne povezave med pojavom venske tromboembolije in zdravljenjem z olanzapinom niso ugotovili. Ker imajo bolniki s shizofrenijo pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE, npr. imobilizacija in preventivno ukrepati.

### Splošno delovanje na CŽS

Glede na primarne učinke olanzapina na CŽS ga je treba dajati previdno v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili in alkoholom. Ker olanzapin *in vitro* deluje kot dopaminski antagonist, lahko nasprotuje učinkom neposrednih in posrednih dopaminskih agonistov.

### Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki imajo anamnezo epileptičnih napadov ali so podvrženi dejavnikom, ki lahko znižajo prag za napade, je potrebna previdnost pri dajanju olanzapina. O epileptičnih napadih pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, poročajo občasno. V večini teh primerov so poročali o anamnezi epileptičnih napadov ali dejavnikih tveganja zanje.

### Tardivna diskinezija

V primerjalnih študijah, ki so trajale eno leto ali manj, so olanzapin povezali s statistično značilno nižjo pojavnostjo diskinezije, ki se pojavi med zdravljenjem. Tveganje za tardivno diskinezijo se povečuje z dolgotrajno izpostavljenostjo, zato je treba pri pojavu znakov ali simptomov tardivne diskinezije pri bolniku, ki prejema olanzapin, razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju jemanja. Ti simptomi se lahko po prenehanju jemanja začasno poslabšajo ali celo pojavijo.

### Posturalna hipotenzija

V kliničnih preskušanjih z olanzapinom pri starejših osebah o posturalni hipotenziji ne poročajo pogosto. Kot pri drugih antipsihotikih je pri bolnikih, starejših od 65 let, priporočeno redno merjenje krvnega tlaka.

### Nenadna srčna smrt

V poročilih iz obdobja trženja 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 otrocih in mladostnikih. Študije pri bolnikih, starih med 13 in 17 let, so pokazale različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami v presnovnih parametrih in zvišanem ravni prolaktina. Dolgoročnih posledic, povezanih s temi dogodki, niso preučevali in ostajajo neznane (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

### Sorbitol

Zapilux Neo orodisperzibilni filmi vsebujejo sorbitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

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

### Pediatrična populacija

Študije o medsebojnem delovanju so bile narejene le na odraslih.

### Možna medsebojna delovanja, ki vplivajo na olanzapin

Ker se olanzapin presnavlja s citokromom CYP1A2, lahko snovi, ki specifično povečajo ali zavirajo ta izoencim, vplivajo na farmakokinetiko olanzapina.

### Povečano delovanje CYP1A2

Presnavljanje olanzapina lahko pospešita kajenje in karbamazepin, kar lahko vodi do manjših koncentracij olanzapina. Opazili so le blago do zmerno povečanje očistka olanzapina. Klinične posledice so verjetno omejene, vendar se priporoča klinično spremljanje in po potrebi povečanje odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.2).

### Zaviranje CYP1A2

Fluvoksamin, specifični zaviralec CYP1A2, je specifično zaviral presnovo olanzapina. Po jemanju fluvoksamina je bilo povprečno povečanje  $C_{max}$  olanzapina 54 % pri nekadilkih in 77 % pri kadilcih, povprečno povečanje AUC olanzapina pa 52 % oziroma 108 %. Pri bolnikih, ki jemljejo fluvoksamin ali katerikoli drugi zaviralec CYP1A2, npr. ciprofloksacin, je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku olanzapina. Če uvedete zdravljenje z zaviralcem CYP1A2, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka olanzapina.

### Zmanjšana biološka uporabnost

Aktivno oglje zmanjša biološko uporabnost peroralnega olanzapina za 50 do 60%. Vzeti ga je treba vsaj 2 uri pred ali 2 uri po jemanju olanzapina.

Za fluoksetin (zaviralec CYP2D6), enkratne odmerke antacida (aluminij, magnezij) ali cimetidin niso ugotovili, da bi značilno vplivali na farmakokinetiko olanzapina.

### Zmožnost vpliva olanzapina na druga zdravila

Olanzapin lahko zavira učinke neposrednih in posrednih dopaminskih agonistov.

Olanzapin *in vitro* ne zavira glavnih izoencimov CYP450 (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ne pričakujemo posebnih medsebojnih učinkov, kar so potrdile tudi študije *in vivo*, kjer ni prišlo do zaviranja presnove naslednjih učinkovin: tricikličnih antidepresivov (ki večinoma predstavljajo pot CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ali diazepama (CYP3A4 in 2C19).

Ob sočasnem dajanju litija ali biperidena olanzapin ni pokazal nobenega medsebojnega delovanja.

Terapevtsko spremljanje plazemskih ravni valproata ni pokazalo, da bi bilo ob sočasnem jemanju olanzapina treba prilagoditi odmere valproata.

### Splošno delovanje na CŽS

Pri bolnikih, ki uživajo alkohol ali jemljejo zdravila, ki povzročajo depresijo centralnega živčnega sistema, je potrebna previdnost.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in demenco ne priporočamo sočasnega jemanja olanzapina in zdravil proti Parkinsonovi bolezni (glejte poglavje 4.4).

#### Interval QTc

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

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

#### Nosečnost

Pri nosečnicah niso naredili nobenih zadostnih in dobro nadzorovanih študij. Bolnice naj obvestijo svojega zdravnika, če med zdravljenjem z olanzapinom zanosijo ali nameravajo zanositi. Ker so izkušnje pri ljudeh omejene, se olanzapin lahko uporablja med nosečnostjo le, če so morebitne koristi večje od možnega tveganja 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 študijah na zdravih doječih ženskah so ugotovili, da se olanzapin izloča v materino mleko. Ocenili so, da je povprečna izpostavljenost dojenčka (mg/kg) v ravnovesnem stanju 1,8 % materinega odmerka olanzapina (mg/kg). Bolnicam, ki jemljejo olanzapin, odsvetujemo dojenje.

### **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 povzroča zaspanost in omotičnost, je treba bolnike opozoriti glede upravljanja s stroji, vključno z vožnjo.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Odrasli

Najpogosteje ugotovljeni (opaženi pri  $\geq 1$  % bolnikov) neželeni učinki, povezani z jemanjem olanzapina, v kliničnih preskušanjih so bili zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, zvišane ravni prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (glejte poglavje 4.4), glukozurija, povečan apetit, omotičnost, akatizija, parkinsonizem, levkopenija, nevtropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodno asimptomatsko zvišanje ravni jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost, pireksija, artralgija, zvišane vrednosti alkalne fosfataze, visoke vrednosti gama glutamiltransferaze, visoke vrednosti kreatin fosfokinaze in edem.



### Tabela neželenih učinkov

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki in rezultati laboratorijskih preiskav, pridobljeni iz spontanih poročil bolnikov ter iz kliničnih preskušanj. Znotraj vsake skupine pogostosti pojavljanja so neželeni učinki navedeni po padajočem vrstnem redu glede na resnost. Izrazi o pogostosti so opredeljeni na naslednji način:

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 ( $\geq 1/10.000$ )

Ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				
	Eozinofilija <sup>10</sup> 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>4</sup>	Zvišane ravni holesterola <sup>2,3</sup> Zvišane ravni glukoze <sup>4</sup> Zvišanje ravni trigliceridov <sup>2,5</sup> Glikozurija Povečan apetit	Razvoj ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno povezana 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> Diskinezija <sup>6</sup>	Epileptični napadi, pri čemer je večina bolnikov že imela anamnezo napadov ali dejavnike tveganja zanje <sup>11</sup>  Distonija (vključno z okulogiracijo) <sup>11</sup>  Tardivna diskinezija <sup>11</sup>  Amnezija <sup>9</sup>  Dizartrija	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 intervala 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>		Tromboembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)		
<b>Bolezni prebavil</b>				
	Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti	Abdominalna distenzija <sup>9</sup>	Pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>				

	Prehodno asimptomatsko zvišanje ravni jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), predvsem na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano jetrno okvaro) <sup>11</sup>	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				
	izpuščaj	Fotosenzitivne reakcije Alopecija		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>				
	Artralgija <sup>9</sup>		Rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Bolezni sečil</b>				
		Urinska inkontinenca, retenca urina Težave z začetkom mokrenja <sup>11</sup>		
<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 <sup>12</sup>	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>				
	Astenija Utrujenost Edem Pireksija <sup>10</sup>			

Preiskave				
Zvišane plazemske ravni prolaktina <sup>8</sup>	Zvišane vrednosti alkalne fosfataze <sup>10</sup> Visoke vrednosti kreatin fosfokinaze <sup>11</sup> Visoke vrednosti gama glutamiltransferaze <sup>10</sup> Zvišane vrednosti sečne kisline <sup>10</sup>	Zvišan skupni bilirubin		

<sup>1</sup> Klinično značilno povečanje telesne mase so opazili pri vseh izhodiščnih indeksih telesne mase (ITM). Po kratkotrajnem zdravljenju (mediana zdravljenja 47 dni) je bilo povečanje telesne mase za  $\geq 7\%$  od izhodiščne telesne mase zelo pogosto (22,2 %), povečanje za  $\geq 15\%$  je bilo pogosto (4,2 %) ter povečanje za  $\geq 25\%$  občasno (0,8 %). Povečanje izhodiščne telesne mase za  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  in  $\geq 25\%$  je bilo pri dolgotrajnem jemanju olanzapina (vsaj 48 tednov) zelo pogosto (64,4 %, 31,7 % in 12,3 %).

<sup>2</sup> Povprečno zvišanje vrednosti lipidov na tešče (skupni holesterol, holesterol LDL in trigliceridi) je bilo večje pri bolnikih, ki v izhodišču niso imeli dokazane motnje v delovanju lipidov.

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

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

<sup>5</sup> Opazovano na tešče pri normalnih izhodiščnih vrednostih ( $< 1,69$  mmol/l), ki so se zvišale na visoke ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravni trigliceridov na tešče z izhodiščnih mejnih 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 pojavnost parkinsonizma in distonije pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin, večja, a ne statistično značilno drugačna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so dobivali olanzapin, je bila pojavnost parkinsonizma, akatizije in distonije nižja v primerjavi z bolniki, ki so dobivali titrirane odmerke haloperidola. Zaradi pomanjkanja podrobnih podatkov o anamnezi posamičnih akutnih in tardivnih ekstrapiramidnih motenj gibanja trenutno ni mogoče sklepati, da olanzapin povzroča manj tardivnih diskinezij in/ali drugih tardivnih

ekstrapiramidnih sindromov.

<sup>7</sup> Pri nenadni prekinitvi jemanja olanzapina poročajo o akutnih simptomih, kot so znojenje, nespečnost, tremor, tesnoba, slabost ali bruhanje.

<sup>8</sup> V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do 12 tednov, so pri 30 % bolnikov z normalno začetno vrednostjo prolaktina, ki so se zdravili z olanzapinom, ugotovili povišane 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.

<sup>9</sup> Neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih v integrirani bazi podatkov za olanzapin.

<sup>10</sup> Kot je bilo ocenjeno na podlagi meritev v kliničnih študijah v integrirani bazi podatkov za olanzapin.

<sup>11</sup> Neželeni učinki, ugotovljeni pri spontanem poročanju v obdobju trženja s pogostostjo, določeno z uporabo integrirane baze podatkov za olanzapin.

<sup>12</sup> Neželeni učinki, ugotovljeni pri spontanem poročanju v obdobju trženja s pogostostjo, ocenjeno na zgornjo mejo 95 % intervala zaupanja, določeno z uporabo integrirane baze podatkov za olanzapin.

#### Dolgotrajna izpostavljenost (vsaj 48 tednov)

Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih, klinično značilnih sprememb v porastu telesne mase, ravni glukoze, skupnega holesterola/ holesterola LDL/HDL ali trigliceridov, se je sčasoma povečeval. Pri odraslih bolnikih, ki so zaključili 9 –12- mesečno zdravljenje, se je hitrost povečevanja povprečne ravni glukoze v krvi upočasnila po približno 4 – 6 mesecih.

#### Dodatne informacije glede posebnih skupin bolnikov

V kliničnih preskušanjih pri starejših osebah z demenco je bilo jemanje olanzapina v primerjavi s placebom povezano z večjo smrtnostjo in možganskožilnimi neželenimi dogodki (glejte tudi poglavje 4.4). Zelo pogosti neželeni učinki, povezani z jemanjem olanzapina v tej skupini bolnikov so bili nenormalna hoja in padci. Pogosto so opažali pljučnico, povišano telesno temperaturo, letargijo, vidne halucinacije in urinsko inkontinenco.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s psihozo, ki so jo povzročila zdravila (dopaminski agonisti), povezano s Parkinsonovo boleznijo, so zelo pogosto in pogosteje kot pri placebo poročali o poslabšanju simptomatike Parkinsonove bolezni.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo je kombinacija zdravljenja z valproatom in olanzapinom povzročila 4,1 % pojavnost nevtropenije; morda so k temu prispevale povečane ravni valproata v plazmi. Sočasno dajanje olanzapina in litija ali valproata je povzročilo povečano pogostnost ( $\geq 10$  %) tremorja, suhih ust, povečanega apetita in povečanja telesne mase. Pogosto so poročali tudi o motnjah govora. Med zdravljenjem z olanzapinom v kombinaciji z litijem ali divalproksom je pri 17,4 % bolnikov med akutnim zdravljenjem (do 6 tednov) prišlo do povečanja telesne mase za  $\geq 7$  % od izhodiščne vrednosti. Dolgotrajno zdravljenje z olanzapinom (do 12 mesecev) za preprečevanje ponovnega pojava bolezni pri

bolnikih z bipolarno motnjo je bilo pri 39,9 % bolnikov povezano s povečanjem telesne mase za  $\geq 7$  % od izhodiščne vrednosti.

### Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. Čeprav niso naredili kliničnih študij, ki bi primerjale mladostnike z odraslimi, so primerjali podatke iz kliničnih preskušanj pri mladostnikih s tistimi iz kliničnih preskušanj pri odraslih.

Spodnja tabela povzema neželene učinke, ki so bili bolj pogosti pri mladostnikih (starih 13 – 17 let) kot pri odraslih, in neželene učinke, ki so se pojavili le med kratkotrajnimi kliničnimi preskušaji pri mladostnikih. Kaže, da je pri primerljivih izpostavljenostih klinično značilno povečanje telesne mase (za  $\geq 7$  %) pogostejše v populaciji mladostnikov kot pri odraslih. Obseg povečanja telesne mase in delež mladostnikov s klinično značilnim povečanjem telesne mase sta bila pri dolgotrajni izpostavljenosti (vsaj 24 tednov) večja kot pri kratkotrajni.

Znotraj vsake skupine pogostosti pojavljanja so neželeni učinki navedeni po padajočem vrstnem redu glede na resnost. Izrazi o pogostosti so opredeljeni na naslednji način: Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ) pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

<b>Presnovne in prehranske motnje</b> <i>Zelo pogosti:</i> Povečanje telesne mase <sup>13</sup> , zvišane ravni trigliceridov <sup>14</sup> , povečan apetit. <i>Pogosti:</i> Zvišane ravni holesterola <sup>15</sup>
<b>Bolezni živčevja</b> <i>Zelo pogosti:</i> Sedacija (vključno s hipersomnijo, letargijo, zaspanostjo).
<b>Bolezni prebavil</b> <i>Pogosti:</i> Suha usta
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> <i>Zelo pogosti:</i> Zvišanja ravni jetrnih aminotranseraz (ALT/AST; glejte poglavje 4.4).
<b>Preiskave</b> <i>Zelo pogosti:</i> Znižana raven skupnega bilirubina, zvišana raven GGT, zvišana raven prolaktina v plazmi <sup>16</sup> .

<sup>13</sup>Povečanje telesne mase za  $\geq 7$  % od izhodiščne telesne mase (kg) je bilo zelo pogosto (40,6 %), povečanje za  $\geq 15$  % je bilo pogosto (7,1 %) ter za  $\geq 25$  % pogosto (2,5 %) pri kratkotrajnem zdravljenju (mediana zdravljenja 22 dni). Pri dolgotrajni izpostavljenosti (vsaj 24 tednov) je 89,4 % pridobila  $\geq 7$  %, 55,3 % je pridobila  $\geq 15$  % in 29,1 %  $\geq 25$  % od svoje izhodiščne telesne mase.

<sup>14</sup>Opazovano na tešče pri normalnih izhodiščnih vrednostih ( $< 1,016$  mmol/l), ki so se zvišale na visoke ( $\geq 1,467$  mmol/l). Vrednosti trigliceridov na tešče so se spremenile z mejnih vrednosti ob izhodišču ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) na visoke ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup>Pogoste so bile spremembe v skupni ravni holesterola na tešče z normalnih izhodiščnih vrednosti ( $< 4,39$  mmol/l) na visoke ( $\geq 5,17$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v skupni ravni holesterola na tešče z izhodiščnih mejnih vrednosti ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  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 (pojavnost >10 %) vključujejo tahikardijo, vznemirjenost/nasilnost, disartrijo, različne ekstrapiramidne simptome in znižano raven 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, srčne aritmije (< 2 % primerov prevelikega odmerjanja) in kardiopulmonalni zastoj. O smrtnih izidih so poročali že pri akutnem prevelikem odmerjanju s tako majhnimi odmerki, kot je 450 mg, vendar so poročali tudi o preživetju po akutnem prevelikem odmerjanju s peroralnim odmerkom približno 2 g.

#### Ravnanje

Za olanzapin ni posebnega protistrupa. Ne priporočamo sproženja bruhanja. Za ravnanje po prevelikem odmerku so lahko indicirani standardni postopki (tj. spiranje želodca, dajanje aktivnega oglja). Pri sočasnem dajanju aktiviranega oglja se je pokazalo, da se peroralna biološka uporabnost olanzapina zmanjša za 50 do 60 %.

Simptomatsko zdravljenje in spremljanje delovanja vitalnih organov je treba uvesti v skladu s klinično sliko, vključno z zdravljenjem hipotenzije in kolapsa obtočil ter podporo dihanja. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z betaagonističnim delovanjem, saj lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Da bi zaznali morebitne aritmije, je potrebno spremljati srčnožilni sistem. Skrben zdravstveni nadzor in spremljanje naj se nadaljujeta, dokler bolnik ne okreva.

## **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 stabilizator razpoloženja s širokim farmakološkim profilom na številnih receptorskih sistemih.

V predkliničnih študijah se je pokazal razpon afinitete olanzapina do receptorjev (K<sub>i</sub>;

<100 nM) za serotonin 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; do holinergičnih muskarinskih receptorjev M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub> in histaminskih receptorjev H<sub>1</sub>. Vedenjske študije na živalih z olanzapinom so pokazale 5HT, dopaminski in holinergični antagonizem, kar je skladu s profilom vezave na receptorje. Pokazali so, da ima olanzapin *in vitro* večjo afiniteto za serotoninske 5HT<sub>2</sub> kot za dopaminske D<sub>2</sub> receptorje, v modelih *in vivo* pa večjo aktivnost 5HT<sub>2</sub> kot D<sub>2</sub>. Elektrofiziološke študije so pokazale, da je olanzapin selektivno zmanjšal proženje mezolimbicnih (A10) dopaminergičnih nevronov, medtem ko je imel le majhen učinek na striatne (A9) poti, vključene v motorično funkcijo. Olanzapin je zmanjšal pogojeni umaknitveni odziv. Gre za test, ki pokaže antipsihotično dejavnost pri odmerkih, manjših od tistih, ki sprožijo katalepsijo, t.j. je učinek, ki kaže na motorične neželene učinke. Za razliko od nekaterih drugih antipsihotikov olanzapin poveča odziv pri 'anksiolitičnem' testu.

Pri enkratnem peroralnem odmerku (10 mg) v študiji s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) pri zdravih prostovoljcih je olanzapin povzročil večjo zasedenost receptorjev 5HT<sub>2A</sub> kot dopaminskih receptorjev D<sub>2</sub>. Poleg tega je slikovna študija z enofotonsko izsevno tomografijo (SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography) pri shizofreničnih bolnikih pokazala, da imajo bolniki, ki se odzivajo na olanzapin, manjšo zasedenost striatnih receptorjev D<sub>2</sub> kot bolniki, ki se odzivajo na nekatere druge antipsihotike in risperidon, primerljivi pa so z bolniki, ki se odzivajo na klopazapin.

### Klinična učinkovitost

Pri dveh od dveh s placebom nadzorovanih in pri dveh od treh primerjalno nadzorovanih preskušanih z več kot 2.900 shizofreničnimi bolniki, ki so imeli tako pozitivne kot negativne simptome, je bil olanzapin povezan s statistično značilno večjimi izboljšanimi tako negativnih kot pozitivnih simptomov.

V večnacionalni, dvojno slepi primerjalni študiji shizofrenije in shizoafektivne in sorodnih motenj, ki je vključevala 1.481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih simptomov depresije (povprečna izhodiščna ocena 16,6 na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije), je prospektivna sekundarna analiza spremembe od izhodiščne do končne ocene razporeženja 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 boljšo učinkovitost v primerjavi s placebom in seminatrijevim valproatom (divalproksom) pri zmanjšanju maničnih simptomov v 3 tednih. Olanzapin je pokazal tudi primerljivo učinkovitost kot haloperidol glede na delež bolnikov s simptomatsko remisijo manije in depresije po 6 in 12 tednih. V študiji s sočasno terapijo pri bolnikih, ki so prejeli litij ali valproat vsaj 2 tedna, je dodatek 10 mg olanzapina (sočasno zdravljenje z litijem ali valproatom) po 6 tednih povzročil večje zmanjšanje simptomov manije kot monoterapija z litijem ali valproatom.

V 12-mesečni študiji preprečevanja ponovitve bolezni pri bolnikih z manično epizodo, pri katerih je po zdravljenju z olanzapinom prišlo do remisije in so bili nato naključno razporejeni v skupino z olanzapinom ali s placebom, je bil olanzapin glede primarnega opazovanega dogodka ponovitve bipolarnе motnje statistično značilno boljši od



placeba. Olanzapin je pokazal tudi statistično značilno prednost pred placebom pri preprečevanju ponovitve manije ali ponovitve depresije.

V drugi 12-mesečni študiji preprečevanja ponovitve bolezni pri bolnikih z manično epizodo, pri katerih je prišlo do remisije po zdravljenju s kombinacijo olanzapina in litija ter so bili nato naključno razporejeni v skupino s samim olanzapinom ali samim litijem, olanzapin glede primarnega opazovanega dogodka ponovitve bipolarnе motnje statistično ni bil slabši od litija (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

V 18-mesečni študiji s sočasnim zdravljenjem pri bolnikih z manično ali mešano epizodo, stabiliziranih na olanzapinu in stabilizatorju razpoloženja (litiju ali valproatu), dolgotrajno sočasno zdravljenje z olanzapinom in litijem ali valproatom ni bilo statistično značilno boljše od samega litija ali valproata pri odlogu ponovnega pojava bipolarnе motnje, opredeljenem v skladu s sindromnimi (diagnostičnimi) merili.

### Pediatrična populacija

Izkušnje pri mladostnikih (starih med 13 in 17 let) so omejene na podatke o kratkotrajni učinkovitosti pri shizofreniji (6 tednov) in maniji, povezani z bipolarno motnjo tipa I (3 tedni), kar je vključevalo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin se je uporabljal v spremenljivih odmerkih, z začetnim odmerkom 2,5 do največ 20 mg/dan. Telesna masa med zdravljenjem z olanzapinom se je pri mladostnikih značilno bolj povečala v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb vrednosti skupnega holesterola, holesterola LDL, trigliceridov in prolaktina na tešče (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Podatkov o vzdrževalnem učinku ni, podatki o dolgoročni varnosti pa so le omejeni (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

## **5.2 Farmakokinetske lastnosti**

Zapilux Neo orodisperzibilni filmi so biološko ekvivalentni filmsko obloženimi tabletam olanzapina, s podobno hitrostjo in obsegom absorpcije. Zapilux Neo orodisperzibilni filmi se lahko uporabljajo kot alternativa filmsko obloženim tabletam in orodisperzibilnim tabletam olanzapina.

### Absorpcija

Olanzapin se po peroralnem vnosu dobro absorbira in doseže maksimalne koncentracije v plazmi v 5 do 8 urah. Na absorpcijo ne vpliva hrana, lahko pa nanjo vpliva farmacevtska oblika, orodisperzibilni film. Absolutne peroralne biološke uporabnosti v primerjavi z intravenskim vnosom niso določali.

### Porazdelitev

Vezava olanzapina na plazemske beljakovine je bila okrog 93 %, z razponom koncentracije med okrog 7 do okrog 1.000 ng/ml. Olanzapin se v glavnem veže na albumin in kisli glikoprotein  $\alpha_1$ .

### Biotransformacija

Olanzapin se presnovi v jetih s konjugacijo in oksidacijo. Glavni presnovek v krvnem obtoku je 10-N-glukuronid, ki ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Citokroma P450-CYP1A2 in P450-CYP2D6 prispevata k nastajanju N-desmetilnega in 2-

hidroksimetilnega presnovka; oba sta *in vivo* v živalskih študijah pokazala bistveno manj farmakološke aktivnosti kot olanzapin. Prevladujočo farmakološko aktivnost povzroča olanzapin. Po peroralnem vnosu je povprečni končni razpolovni čas olanzapina pri zdravih preiskovancih odvisen od starosti in spola.

### 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) se je povprečni razpolovni čas izločanja v primerjavi z mlajšimi preiskovanci podaljšal (51,8 v primerjavi s 33,8 ure), očistek pa se je zmanjšal (17,5 v primerjavi z 18,2 l/h). Farmakokinetična variabilnost, opažena pri starejših osebah, je znotraj razpona za mlajše osebe. Pri 44 bolnikih s shizofrenijo, starejšimi od 65 let, odmerjanje od 5 do 20 mg/dan ni bilo povezano s kakršnimkoli drugačnim profilom neželenih učinkov.

Pri ženskih je bil je povprečni razpolovni čas izločanja v primerjavi z moškimi nekoliko daljši (36,7 v primerjavi s 32,3 ure), očistek pa manjši (18,9 v primerjavi z 27,3 l/h). Vendar je olanzapin (5 – 20 mg) pokazal primerljiv varnostni profil tako pri bolnicah (n = 467) kot pri bolnikih (n = 869).

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina <10 ml/min) v primerjavi z zdravimi preiskovanci ni bilo statistične razlike v povprečnem razpolovnem času izločanja (37,7 v primerjavi s 32,4 ure) ali očistku (21,2 v primerjavi s 25,0 l/h). Študija masnega ravnovesja je pokazala, da se je približno 57 % radioaktivno označenega olanzapina pojavilo v urinu, v glavnem v obliki presnovkov.

### Kadilci

Pri kadilcih z blagimi motnjami v delovanju jeter se je povprečni razpolovni čas izločanja podaljšal (39,3 ure) in očistek (18,0 l/h) zmanjšal v primerjavi z zdravimi nekadilci (48,8 ure in 14,1 l/h).

V primerjavi med kadilci in nekadilci (moškimi in ženskami) je bil povprečni razpolovni čas izločanja pri nekadilcih podaljšan (38,6 v primerjavi s 30,4 ure), očistek pa zmanjšan (18,6 v primerjavi z 27,7 l/h).

Plazemski očistek olanzapina je nižji pri starejših osebah v primerjavi z mlajšimi preiskovanci, pri ženskah v primerjavi z moškimi in pri nekadilcih v primerjavi s kadilci. Vendar pa je obseg vpliva starosti, spola ali kajenja na očistek olanzapina in razpolovni čas majhen v primerjavi s skupno variabilnostjo med posamezniki.

Študija na belcih, Japoncih in Kitajcih ni pokazala razlik v farmakokinetičnih parametrih med temi tremi populacijami.

### Pediatrična populacija

Mladostniki (stari med 13 in 17 let): Farmakokinetika olanzapina je pri mladostnikih in odraslih podobna. V kliničnih študijah je bila pri mladostnikih povprečna

izpostavljenost olanzapinu približno 27-odstotna. Demografske razlike med mladostniki in odraslimi vključujejo manjšo telesno maso in manj kadičev med mladostniki. Ti dejavniki morda prispevajo k večji izpostavljenosti, ki so jo opazili pri mladostnikih.

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

#### *Akutna toksičnost (toksičnost enkratnega odmerka)*

Znaki peroralne toksičnosti pri glodalcih so bili značilni za močne narkoleptične spojine: hipoaktivnost, koma, tremor, klonični krči, slinjenje in zmanjšano pridobivanje mase. Mediana smrtna odmerka sta bila približno 210 mg/kg (miši) in 175 mg/kg (podgane). Psi so prenašali enkratne peroralne odmerke do 100 mg/kg brez umrljivosti. Klinični znaki so vključevali sedacijo, ataksijo, tremor, zvišan srčni utrip, težko dihanje, miozo in anoreksijo. Pri opicah so enkratni odmerki do 100 mg/kg vodili do oslabelosti in pri večjih odmerkih do polzavesti.

#### *Toksičnost pri ponovljajočih se odmerkih*

Pri študijah, ki so trajale do 3 mesece pri miših in do enega leta pri podganah in psih, so bili prevladujoči učinki depresija CŽS, antiholinergični učinki in periferne hematološke motnje. Na depresijo CŽS se je razvila toleranca. Pri velikih odmerkih so bili rastni parametri znižani. Reverzibilni učinki, ki so se skladali z zvišanimi koncentracijami prolaktina pri podganah, so vključevali zmanjšano maso jajčnikov in maternice ter morfološke spremembe v nožničnem epiteliju in mlečnih žlezah.

#### *Hematološka toksičnost*

Pri vseh vrstah so ugotovili učinke na hematološke parametre, vključno z znižanjem števila levkocitov v krvnem obtoku pri miših, povezanim z odmerkom, in nespecifičnim znižanjem števila levkocitov v krvnem obtoku pri podganah, vendar pa niso našli dokazov za citotoksičnost za kostni mozeg. Reverzibilna nevtropenija, trombocitopenija ali anemija se je razvila pri nekaj psih, ki so prejeli 8 ali 10 mg/kg/dan (skupna izpostavljenost olanzapinu [površina pod krivuljo - AUC] je 12- do 15-krat večja kot pri človeku, ki dobiva 12-miligramski odmerek). Pri citopeničnih psih ni bilo neželenih učinkov na progenitorne in proliferirajoče celice v kostnem mozgu.

#### *Reproduktivna toksičnost*

Olanzapin nima teratogenih učinkov. Sedacija je vplivala na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih. Pri podganah je pri odmerkih 1,1 mg/kg (trikratni največji človeški odmerek) prišlo do vpliva na estrusne cikle in pri 3 mg/mg (devetkratni največji človeški odmerek) do vpliva na reprodukcijske parametre. Pri potomcih podgan, ki so prejemale olanzapin, so bili opaženi zastoji pri razvoju ploda in prehodno zmanjšanje aktivnosti potomcev.

#### *Mutagenost*

Olanzapin v standardnih testih, ki so vključevali teste bakterijskih mutacij in *in vitro* ter *in vivo* teste na sesalcih, ni pokazal mutagenosti ali klastogenosti.

#### *Karcinogenost*

Na osnovi rezultatov študij na miših in podganah je bilo ugotovljeno, da olanzapin ni karcinogen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

dibutilsebakat  
etilceluloza  
hipromeloza  
izopropilpalmitat  
levomentol  
makrogol 400  
aroma poprove mete  
povidon (K25)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
sorbitol (E420)  
sukraloza  
ksilitol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

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

To zdravilo ne potrebuje nobenih posebnih pogojev shranjevanja.

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

vrečice iz PET/ALU/PE (84x47 mm)  
Vsak orodisperzibilni film je posamično zapakiran v zaprti vrečici.

Velikosti pakiranja:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98 ali 100 orodisperzibilnih filmov.  
Pakiranja z 28, 30, 60, 70, 98 ali 100 orodisperzibilnimi filmi vsebujejo tudi PP škatlico za začasno shranjevanje nekaj vrečic.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

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

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

5 mg: 5363-I-1076/13  
10 mg: 5363-I-1077/13  
15 mg: 5363-I-1078/13  
20 mg: 5363-I-1079/13

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

Datum prve pridobitve dovoljenja. 30. 03. 2011  
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 13.06.2013

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

10.01.2014