

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Olanzapin Actavis 2,5 mg filmsko obložene tablete  
 Olanzapin Actavis 5 mg filmsko obložene tablete  
 Olanzapin Actavis 7,5 mg filmsko obložene tablete  
 Olanzapin Actavis 10 mg filmsko obložene tablete  
 Olanzapin Actavis 15 mg filmsko obložene tablete  
 Olanzapin Actavis 20 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg in 20 mg olanzapina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

2,5-mg filmsko obložena tableta vsebuje 58,3 mg brezvodne laktoze in 0,064 mg sojinega lecitina (E322).  
 5-mg filmsko obložena tableta vsebuje 116,6 mg brezvodne laktoze in 0,128 mg sojinega lecitina (E322).  
 7,5-mg filmsko obložena tableta vsebuje 174,9 mg brezvodne laktoze in 0,192 mg sojinega lecitina (E322).  
 10-mg filmsko obložena tableta vsebuje 233,2 mg brezvodne laktoze in 0,256 mg sojinega lecitina (E322).  
 15-mg filmsko obložena tableta vsebuje 228,2 mg brezvodne laktoze in 0,256 mg sojinega lecitina (E322).  
 20-mg filmsko obložena tableta vsebuje 304,3 mg brezvodne laktoze in 0,342 mg sojinega lecitina (E322).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Filmsko obložena tableta 2,5 mg:

Okrogla, bikonveksna bela filmsko obložena tableta s premerom 6 mm in oznako "O" na eni strani.

Filmsko obložena tableta 5 mg:

Okrogla, bikonveksna bela filmsko obložena tableta s premerom 8 mm in oznako "O1" na eni strani.

Filmsko obložena tableta 7,5 mg:

Okrogla, bikonveksna bela filmsko obložena tableta s premerom 9 mm in oznako "O2" na eni strani.

Filmsko obložena tableta 10 mg:

Okrogla, bikonveksna bela filmsko obložena tableta s premerom 10 mm in oznako "O3" na eni strani.

Filmsko obložena tableta 15 mg:

Ovalna, bikonveksna svetlomodra filmsko obložena tableta s premeroma 7,35 x 13,35 mm in oznako "O" na eni strani.

Filmsko obložena tableta 20 mg:

Ovalna, bikonveksna svetlorožnata filmsko obložena tableta s premeroma 7,5 x 14,5 mm in oznako "O" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Odrasli

Olanzapin je indiciran za zdravljenje shizofrenije.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na uvodno zdravljenje z olanzapinom, to zdravilo med nadaljnjim zdravljenjem učinkovito ohrani doseženo klinično izboljšanje.

Olanzapin je indiciran za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod.

Pri bolnikih z bipolarno motnjo, pri katerih se manična epizoda odzove na olanzapin, je to zdravilo indicirano tudi za preprečevanje recidivov (glejte poglavje 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

#### Odrasli

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

Manična epizoda: Začetni odmerek v monoterapiji je 15 mg enkrat na dan, v kombiniranem zdravljenju pa 10 mg na dan (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje recidiva bipolarne motnje: Priporočljivi začetni odmerek je 10 mg/dan. Pri bolnikih, ki so olanzapin dobivali za zdravljenje manične epizode, je treba zdravljenje za preprečevanje recidiva nadaljevati v enakem odmerku. Če se pojavi nova manična, mešana ali depresivna epizoda, je treba zdravljenje z olanzapinom nadaljevati (z optimiziranjem odmerka, če je treba) in z dopolnilno terapijo za zdravljenje simptomov razpoloženja, kot je klinično indicirano.

Med zdravljenjem shizofrenije, manične epizode in preprečevanjem recidiva bipolarne motnje je mogoče dnevno odmerjanje pozneje prilagoditi (glede na bolnikovo klinično stanje) v razponu od 5 do 20 mg/dan. Povečanje na odmerek, večji od priporočljivega začetnega, je priporočljivo le po ustrezni ponovni klinični oceni in v presledkih, ki praviloma ne smejo biti krajši od 24 ur.

### Posebne skupine bolnikov

#### Pediatrična populacija

Olanzapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker zanje ni podatkov o varnosti in učinkovitosti. V kratkotrajnih študijah bolnikov-mladostnikov so zabeležili izrazitejšo povečanje telesne mase ter spremembe lipidov in prolaktina kot v študijah odraslih bolnikov (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

#### Starejši bolniki

Uporaba manjšega začetnega odmerka (5 mg/dan) ni indicirana rutinsko, vendar pride v poštev za bolnike po 65. letu, če je to upravičeno glede na klinične dejavnike (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter

Pri teh bolnikih pride v poštev manjši začetni odmerek (5 mg). V primeru zmerne insuficience jeter (ciroza, stopnja A ali B po Child-Pughu) mora biti začetni odmerek 5 mg in povečati se ga sme le previdno.

#### Kadilci

Začetnega odmerka in razpona dajanja odmerkov pri kadilcih v primerjavi z nekadilci rutinsko ni treba spreminjati. Kajenje lahko povzroči presnavljanje olanzapina. Priporočljivo je klinično spremljanje, in če je potrebno tudi povečanje odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.5).

Manjši začetni odmerek pride v poštev, če obstaja več kot en dejavnik, ki lahko upočasni presnovo (ženski spol, geriatrična starost, nekadilec). Če je pri teh bolnikih indicirano povečanje odmerka, mora biti to povečanje konzervativno (glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

### Način uporabe

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

### 4.3 Kontraindikacije

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

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od več dni do nekaj tednov. Bolnike je treba med tem obdobjem natančno spremljati.

#### Z demenco povezana psihoza in/ali vedenjske motnje

Olanzapin zaradi večje umrljivosti in tveganja za možgansko-žilne dogodke ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih z demenco povezane psihoze in/ali vedenjskih motenj. S placebom kontrolirana, od 6 do 12 tednov trajajoča klinična preskušanja so spremljala starejše bolnike (povprečna starost 78 let), ki so imeli z demenco povezano psihozo in/ali vedenjske motnje. Med uporabo olanzapina je bila incidenca smrti 2-krat večja (3,5 %) kot med uporabo placeba (1,5 %). Večja incidenca smrti ni bila povezana z odmerkom olanzapina (povprečni dnevni odmerek 4,4 mg) ali trajanjem zdravljenja. Med dejavniki tveganja za večjo umrljivost v tej populaciji bolnikov so starost > 65 let, disfagija, sedacija, podhranjenost in dehidracija, boleznj pljuč (npr. pljučnica, z aspiracijo ali brez nje), ali sočasna uporaba benzodiazepinov. Vendar je bila incidenca smrti med prejemniki olanzapina večja kot med prejemniki placeba neodvisno od teh dejavnikov tveganja.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih neželenih dogodkih (CVAE – *cerebrovascular adverse events*, npr. možganski kapi, tranzitorni ishemični ataki), tudi s smrtnimi izidi. Med bolniki, ki so dobivali olanzapin, je bilo CVAE 3-krat več kot med bolniki, ki so dobivali placebo (1,3 % v primerjavi z 0,4 %). Vsi bolniki – tako prejemniki olanzapina kot placeba – pri katerih se je pojavil cerebrovaskularni dogodek, so že pred tem imeli dejavnike tveganja. Med uporabo olanzapina so kot dejavnika tveganja za CVAE ugotovili starost > 75 let in demenco žilnega ali mešanega tipa. Učinkovitost olanzapina v teh preskušanjih ni bila ugotovljena.

#### Parkinsonova bolezen

Olanzapina ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje psihoze, povezane z dopaminskim agonistom pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. V kliničnih preskušanjih so o poslabšanju parkinsonske simptomatike in halucinacijah poročali zelo pogosto in pogosteje kot pri placebo (glejte poglavje 4.8), olanzapin pa psihotičnih simptomov ni zdravil učinkoviteje kot placebo. V teh preskušanjih so morali biti bolniki uvodoma stabilni med uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka antiparkinsonika (agonista dopamina) ter so morali ves čas študije ostati na enakem odmerku istega antiparkinsonika. Olanzapin so uvedli v odmerku 2,5 mg/dan in so ga po presoji preiskovalca titrirali do največ 15 mg/dan.

#### Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

MNS je potencialno smrtno nevarna motnja, povezana z antipsihotičnimi zdravili. Redke primere, opisane kot MNS, so zabeležili tudi med uporabo olanzapina. Klinični znaki MNS so hiperpireksija, rigidnost mišic, spremenjeno duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (nereden srčni utrip ali krvni tlak, tahikardija, znojenje in motnje srčnega ritma). Med dodatnimi znaki so lahko zvišanje kreatinin-fosfokinaze, mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna odpoved ledvic. Če se bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo MNS, ali ima nepojasnjeno povišano telesno temperaturo brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba prekiniti uporabo vseh antipsihotičnih zdravil, vključno z olanzapinom.

#### Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Občasno so poročali o hiperglikemiji in/ali razvoju ali poslabšanju sladkorne bolezni, vključno s primeri ketoacidoze ali kome in vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so ugotovili predhodno povečanje telesne mase, ki bi lahko bil predispozicijski dejavnik. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje v skladu z veljavnimi smernicami za antipsihotike, npr. merjenje ravni glukoze na začetku, 12 tednov po pričetku zdravljenja z olanzapinom in nato enkrat na leto.

Bolnike, ki dobivajo katerikoli antipsihotik, vključno z zdravilom Olanzapin Actavis filmsko obložene tablete, je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti), bolnike, ki imajo sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja zanjo, pa redno kontrolirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze. Redno je treba kontrolirati telesno maso, npr. na začetku, 4, 8 in 12 tednov po pričetku zdravljenja z olanzapinom in nato enkrat na tri mesece.

#### Spremembe lipidov

Pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, so v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, ugotovili neželene spremembe lipidov (glejte poglavje 4.8). Spremembe lipidov je treba zdraviti, kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za motnje lipidov. Bolnikom, ki prejemajo katerikoli antipsihotik, vključno z zdravilom Olanzapin Actavis filmsko obložene tablete, je treba redno kontrolirati lipide v skladu z veljavnimi smernicami za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po pričetku zdravljenja z olanzapinom in nato vsakih 5 let.

#### Antiholinergično delovanje

Olanzapin je *in vitro* deloval antiholinergično, toda izkušnje iz kliničnih preskušanj kažejo majhno incidenco s tem povezanih dogodkov. Ker pa so klinične izkušnje z olanzapinom pri bolnikih s sočasnimi boleznimi skromne, je priporočljiva previdnost pri njegovem predpisovanju bolnikom s hipertrofijo prostate, paralitičnim ileusom in sorodnimi stanji.

#### Delovanje jeter

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatična zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT in AST, zlasti v začetnem obdobju zdravljenja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z zvišanjem ALT in/ali AST, bolnikih z znaki in simptomi okvare jeter, bolnikih z obstoječimi boleznimi, ki jih spremlja omejena jetrna funkcijska rezerva, in bolnikih, ki dobivajo potencialno hepatotoksična zdravila. Če se ALT in/ali AST med zdravljenjem zvišata, je treba bolnika spremljati in v poštev pride zmanjšanje odmerka. V primeru hepatitisa (vključno z jetrnocelično, holestatsko ali mešano okvaro jeter) je treba zdravljenje z olanzapinom prekiniti.

#### Nevtropenija

Previdnost je potrebna, če ima bolnik iz kakršnegakoli razloga majhno število levkocitov in/ali nevtrofilcev; med uporabo zdravil, ki lahko povzročijo nevtropenijo; v primeru anamneze depresije kostnega mozga oz. toksičnih učinkov na kostni mozeg zaradi zdravil; v primeru depresije kostnega mozga zaradi sočasnih bolezni, obsevanja ali kemoterapije; pri bolnikih s hipereozinofilnimi stanji ali mieloproliferativno boleznijo. Med sočasno uporabo olanzapina in valproata je bila pogosto zabeležena nevtropenija (glejte poglavje 4.8).

#### Prekinitev zdravljenja

Redko ( $\geq 0,01\%$  in  $< 0,1\%$ ) so po nenadni prekinitvi uporabe poročali o akutnih simptomih, npr. znojenju, nespečnosti, tremorju, anksioznosti, navzei ali bruhanju.

#### Interval QT

Med uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, se je klinično pomembno podaljšanje QTc (Fridericieva korekcija QT [QTcF]  $\geq 500$  milisekund [ms] kadarkoli po izhodišču pri bolnikih z izhodiščnim QTcF  $< 500$  ms) pojavilo občasno (0,1 % do 1 %). V primerjavi s placebom ni bilo značilnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih. Potrebna je previdnost med sočasno uporabo olanzapina in zdravil, ki podaljšajo interval QTc, zlasti pri starejših bolnikih, bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

#### Tromboembolija

O občasni povezanosti zdravljenja z olanzapinom in vensko tromboembolijo so poročali občasno ( $\geq 0,1\%$  in  $< 1\%$ ). Vzročne povezave med pojavom venske tromboembolije in zdravljenjem z olanzapinom niso ugotovili. Ker pa imajo bolniki s shizofrenijo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba pri teh bolnikih ugotoviti vse možne dejavnike tveganja VTE, npr. imobilizacija bolnikov, in uvesti preventivne ukrepe.

#### Splošno delovanje na osrednje živčevje

Glede na primarne učinke olanzapina na osrednje živčevje je potrebna previdnost, kadar se ga jemlje v kombinaciji z drugimi osrednje delujočimi zdravili in alkoholom. *In vitro* deluje olanzapin antagonistično dopaminu, zato bi lahko nasprotoval učinkom neposrednih in posrednih dopaminskih agonistov.

#### Konvulzivni napadi

Olanzapin je treba previdno uporabljati pri bolnikih s konvulzijami v anamnezi ali z dejavniki, ki lahko znižajo prag za konvulzije. Med zdravljenjem z olanzapinom so se občasno pojavile konvulzije. Večina teh bolnikov je imela anamnezo napadov krčev ali dejavnike tveganja zanje.

#### Tardivna diskinezija

V enoletnih študijah s primerjalnim zdravilom je bila incidenca med zdravljenjem nastalih diskinezij z olanzapinom statistično značilno manjša. Vendar se tveganje tardivne diskinezije povečuje z dolgotrajno izpostavljenostjo. Če se med zdravljenjem z olanzapinom pojavijo znaki ali simptomi tardivne diskinezije, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali prekinitev uporabe zdravila. Ti simptomi se lahko prehodno poslabšajo ali se celo pojavijo po prenehanju zdravljenja.

#### Posturalna hipotenzija

V kliničnih preskušanjih olanzapina so pri starejših bolnikih redko opazili posturalno hipotenzijo. Bolnikom, starejšim od 65 let, je priporočljivo redno meriti krvni tlak.

#### Nenadna srčna smrt

V postmarketinških poročilih o olanzapinu so opisani primeri nenadne srčne smrti pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin. V retrospektivni opazovalni kohortni študiji je bilo tveganje domnevne nenadne srčne smrti pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin, približno dvakrat večje kot pri bolnikih, ki niso prejeli antipsihotikov. V tej študiji je bilo tveganje z olanzapinom primerljivo tveganju z atipičnimi antipsihotiki, vključenimi v kumulativno analizo.

#### Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov. Študije pri bolnikih, starih od 13 do 17 let, so pokazale različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami presnovnih parametrov in povečanjem koncentracije prolaktina (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Laktoza

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

#### Sojin lecitin

Tega zdravila ne smejo dobiti bolniki, preobčutljivi za arašide ali sojo.

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

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene le pri odraslih.

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

Olanzapin se presnovi s CYP1A2, zato lahko na njegovo farmakokinetiko vplivajo snovi, ki specifično inducirajo ali zavirajo ta izoencim.

#### Indukcija CYP1A2

Presnovo olanzapina lahko inducirata kajenje in karbamazepin; to lahko zmanjša koncentracijo olanzapina. Opazili so le rahlo do zmerno povečanje očistka olanzapina. Klinične posledice so verjetno majhne, vendar je priporočljivo klinično spremljanje; če je treba, pride v poštev povečanje odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.2).

#### Zavrtje CYP1A2

Presnovo olanzapina pomembno zavre fluvoksamin, ki je specifičen zaviralec CYP1A2. Srednje povečanje  $C_{max}$  olanzapina po fluvoksaminu je bilo pri bolnicah-nekadilkah 54 % in pri bolnikih-kadilcih 77 %. Srednje povečanje AUC olanzapina se je pri prvih povečala za povprečno 52 % in pri drugih za 108 %. Za bolnike, ki jemljejo fluvoksamin ali kakšen drug zaviralec CYP1A2, npr. ciprofloksacin, pride v poštev manjši začetni odmerek olanzapina. V primeru uvedbe kakšnega zaviralca CYP1A2 pride v poštev zmanjšanje odmerka olanzapina.

#### Manjša biološka uporabnost

Aktivno oglje zmanjša biološko uporabnost peroralno uporabljenega olanzapina za 50 do 60 %, zato ga je treba vzeti vsaj 2 uri pred olanzapinom ali po njem.

Fluoksetin (zaviralec CYP2D6), posamični odmerki antacida (aluminij, magnezij) ali cimetidin niso bistveno vplivali na farmakokinetiko olanzapina.

#### Možni vpliv olanzapina na druga zdravila

Olanzapin lahko nasprotuje učinkom neposrednih in posrednih dopaminskih agonistov.

Olanzapin *in vitro* ne zavira glavnih izoenzimov CYP450 (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Posebnih medsebojnih delovanj ni pričakovati. To so potrdile študije *in vivo*, v katerih niso ugotovili zavrtja presnove naslednjih zdravilnih učinkovin: tricikličnih antidepresivov (predstavljajo predvsem pot CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ali diazepam (CYP3A4 in 2C19).

Olanzapin ni pokazal medsebojnega delovanja med sočasno uporabo z litijem ali biperidenom.

Terapevtsko spremljanje koncentracije valproata v plazmi ni pokazalo, da bi bilo treba po uvedbi sočasnega zdravljenja z olanzapinom prilagoditi odmerek valproata.

#### Splošno delovanje na osrednje živčevje

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki uživajo alkohol ali dobivajo zdravila, ki lahko povzročijo depresijo osrednjega živčevja.

Bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in demenco ni priporočljivo sočasno zdraviti z olanzapinom in antiparkinsoniki (glejte poglavje 4.4).

#### Interval QTc

Previdnost je potrebna med sočasno uporabo olanzapina in zdravil, ki podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.4).

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

#### Nosečnost

Zadostnih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah ni. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru, da med zdravljenjem z olanzapinom zanosijo ali nameravajo zanositi, obvestijo svojega zdravnika. Ker je izkušen pri človeku med nosečnostjo malo, naj bi olanzapin med nosečnostjo uporabljali le, če možne koristi upravičujejo potencialno tveganje za plod.

Pri novorojenčkih, v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljenih antipsihotikom (vključno z olanzapinom), obstaja tveganje za neželene učinke, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se po porodu lahko razlikujejo po izrazitosti in trajanju. Opisani so primeri agitiranosti, hipertonije, hipotonije, tremorja, zaspanosti, dihalne stiske ali motenj pri hranjenju. Zato je treba novorojenčke skrbno kontrolirati.

#### Dojenje

V študiji pri doječih zdravih ženskah se je olanzapin izločal v materino mleko. Ocenjena srednja izpostavljenost dojenčka (v mg/kg) v stanju dinamičnega ravnovesja je 1,8 % materinega odmerka olanzapina (v mg/kg). Bolnicam, ki jemljejo olanzapin, je treba svetovati, naj ne dojijo.

Plodnost

Učinki na plodnost niso znani (glejte poglavje 5.3 za predklinične podatke).

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

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Olanzapin lahko povzroči zaspanost in omotico, zato je bolnike treba opozoriti glede upravljanja s stroji, vključno z motornimi vozili.

**4.8 Neželeni učinki**Povzetek varnostnega profilaOdrasli

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki (pojavi so se pri  $\geq 1$  % bolnikov), povezani z uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, so bili: zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, povečane ravni prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (glejte poglavje 4.4), glikozurija, večji apetit, omotica, akatizija, parkinsonizem, leukopenija, neutropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodno asimptomatično zvišanje jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost, pireksija, artralgiya, zvišanje alkalne fosfataze, visok nivo gama glutamiltransferaze, visok nivo sečne kisline, visok nivo kreatin fosfokinaze in edemi.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Naslednja preglednica navaja neželene učinke in spremembe laboratorijskih izvidov, ugotovljene na podlagi spontanah poročil in v kliničnih preskušanjih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Oznake pogostnosti so opredeljene takole:

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 ( $< 1/10.000$ )

ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Ni znano
<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>	povečana koncentracija holesterola <sup>2,3</sup> povečana koncentracija glukoze <sup>4</sup> povečana koncentracija trigliceridov <sup>2,5</sup> glikozurija večji apetit	pojav ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno 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 <sup>6</sup> akatzija <sup>6</sup> parkinsonizem <sup>6</sup> diskinezija <sup>6</sup>	konvulzije; večinoma se je v takšnih primerih izkazalo, da so imeli bolniki napade konvulzij že kdaj prej ali pa so imeli dejavnike tveganja zanje <sup>11</sup> distonija (vključno z okulogiracijo) <sup>11</sup> zapoznela (tardivna) diskinezija <sup>11</sup> amnezija <sup>9</sup> dizartrija sindrom nemirnih nog	maligni nevroleptični sindrom (glejte poglavje 4.4) <sup>12</sup> odtegnitveni simptomi <sup>7, 12</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 dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				
		epistaksa (krvavitve iz nosu) <sup>9</sup>		
<b>Bolezni prebavil</b>				
	blagi, prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtostjo in suhimi usti	napihnjnost trebuha <sup>9</sup>	pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>				
	prehodno, asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (ALT, AST), zlasti med zgodnjim obdobjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).		hepatitis (vključno z jetrnocelično, holestatsko ali mešano okvaro jeter) <sup>11</sup>	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				
	izpuščaj	fotosenzibilnostna reakcija alopecija		Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

				(DRESS)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>				
	Artralgija <sup>9</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Bolezni sečil</b>				
		inkontinenca urina, zastajanje 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>				
	erektilna disfunkcija pri moških zmanjšanje libida 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 edemi pireksija <sup>10</sup>			
<b>Preiskave</b>				
povečana koncentracija prolaktina v plazmi <sup>8</sup>	zvišana alkalna fosfataza <sup>10</sup> zvišana kreatin- fosfokinaza <sup>11</sup> zvišana gama glutamiltransferaza <sup>10</sup> zvišana sečna kislina <sup>10</sup>	zvišan celotni bilirubin		

<sup>1</sup> Klinično pomembno povečanje telesne mase so opazili po vseh izhodiščnih kategorijah indeksa telesne mase (ITM). Po kratkotrajnem zdravljenju (mediano trajanje 47 dni) je bilo povečanje telesne mase za  $\geq 7\%$  izhodiščne telesne mase zelo pogosto (22,2 %),  $\geq 15\%$  pogosto (4,2 %) in  $\geq 25\%$  občasno (0,8 %). Med dolgotrajno izpostavljenostjo (vsaj 48 tednov) so bila zelo pogosta povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščno za  $\geq 7\%$  (64,4 %),  $\geq 15\%$  (31,7 %) in  $\geq 25\%$  (12,3 %).

<sup>2</sup> Povprečno povečanje vrednosti lipidov (celotnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov) na tešče je bilo večje pri bolnikih, ki izhodiščno niso imeli znakov motene regulacije lipidov.

<sup>3</sup> Opaženo pri izhodiščno normalni koncentraciji na tešče ( $< 5,17$  mmol/l), ki se je povečala na visoko ( $\geq 6,2$  mmol/l). Spremembe koncentracije celotnega holesterola na tešče z izhodiščno mejnih vrednosti ( $\geq 5,17$  do  $< 6,2$  mmol/l) na visoke ( $\geq 6,2$  mmol/l) so bile zelo pogoste.

<sup>4</sup> Opaženo pri izhodiščno normalni koncentraciji na tešče ( $< 5,56$  mmol/l), ki se je povečala na visoko ( $\geq 7$  mmol/l). Spremembe koncentracije glukoze na tešče z izhodiščno mejnih vrednosti ( $\geq 5,56$  do  $< 7$  mmol/l) na visoke ( $\geq 7$  mmol/l) so bile zelo pogoste.

<sup>5</sup> Opaženo pri izhodiščno normalni koncentraciji na tešče (< 1,69 mmol/l), ki se je povečala na visoko ( $\geq 2,26$  mmol/l). Sprememba koncentracije trigliceridov na tešče z izhodiščno mejne ( $\geq 1,69$  do < 2,26 mmol/l) na visoko ( $\geq 2,26$  mmol/l) je bila zelo pogosta.

<sup>6</sup> V kliničnih preskušanjih je bila incidenca parkinsonizma in distonije številsko večja pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin, ni pa bila statistično značilno drugačna kot pri placebo. Incidenca parkinsonizma, akatizije in distonije je bila med uporabo olanzapina manjša kot med uporabo titriranih odmerkov haloperidola. Ker ni podrobnih informacij o obstoječi anamnezi individualnih akutnih in zapoznelih ekstrapiramidnih motenj gibanja, trenutno ni mogoče sklepati, da olanzapin povzroča manj tardivne diskinezije in/ali drugih zapoznelih ekstrapiramidnih sindromov.

<sup>7</sup> Po nenadni prekinitvi olanzapina so bili opisani akutni simptomi, npr. znojenje, nespečnost, tremor, anksioznost, navzea in bruhanje.

<sup>8</sup> V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do 12 tednov, je koncentracija prolaktina v plazmi presegla zgornjo normalno mejo pri približno 30 % bolnikov, ki so prejeli olanzapin in so imeli izhodiščno normalno koncentracijo prolaktina. Pri večini teh bolnikov je bilo zvišanje na splošno blago in je ostalo pod dvakratno zgornjo normalno mejo.

<sup>9</sup> Neželeni učinki ugotovljeni iz kliničnih preskušanj združenih v bazi podatkov za olanzapin

<sup>10</sup> kot je bilo ocenjeno iz izmerjenih vrednosti v kliničnih preskušanjih združenih v bazi podatkov za olanzapin

<sup>11</sup> Neželeni učinki iz spontanah poročanj v obdobju trženja s frekvenco, ki je določena v združeni bazi podatkov za olanzapin

<sup>12</sup> Neželeni učinki iz spontanah poročanj v obdobju trženja s frekvenco, ki je ocenjena na zgornji meji 95% intervala zaupanja v združeni bazi podatkov za olanzapin

#### Dolgotrajna izpostavljenost (vsaj 48 tednov)

Delež bolnikov, ki so se jim pojavile neželene, klinično pomembne spremembe v povečanju telesne mase, glukoze, celotnega holesterola, holesterola LDL/HDL ali trigliceridov, se je s časom povečal. Med odraslimi bolniki, ki so dokončali od 9 do 12 mesecev zdravljenja, se je hitrost porasta povprečne koncentracije glukoze v krvi upočasnila po približno 6 mesecih.

#### Dotatne informacije o posebnih populacijah

V kliničnih preskušanjih pri starejših bolnikih z demenco je zdravljenje z olanzapinom spremljala večja incidenca smrti in neželenih cerebrovaskularnih učinkov kot placebo (glejte poglavje 4.4). Zelo pogosti neželeni učinki, povezani z uporabo olanzapina v tej skupini bolnikov, so bili nenormalna hoja in padci. Pogosto so opažali pljučnico, zvišano telesno temperaturo, letargijo, eritem, vizualne halucinacije in inkontinenco urina.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so imeli z zdravili (dopaminski agonist) izzvano psihozo, povezano s Parkinsonovo boleznijo, so o poslabšanju parkinsonske simptomatike in halucinacijah poročali zelo pogosto in pogosteje kot pri placebo.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo incidenco nevtropenije 4,1 %. K temu je lahko prispevala velika koncentracija valproata v plazmi. Sočasno dajanje olanzapina z litijem ali valproatom je povzročila izrazitejšo pojavljanje ( $\geq 10$  %) tremorja, suhih ust, večjega apetita in povečanja telesne mase. Pogosto so poročali tudi o motnji govora. Med akutnim (do 6-tedenskim) zdravljenjem z uporabo olanzapina v kombinaciji z litijem ali divalproksom se je telesna masa povečala za  $\geq 7$  % od izhodišča pri 17,4 % bolnikov. Med dolgotrajno (do 12-mesečno) uporabo olanzapina za preprečevanje recidiva bipolarni motnje se je telesna masa povečala za  $\geq 7$  % od izhodišča pri 39,9 % bolnikov.

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. Čeprav klinične študije za primerjavo mladostnikov in odraslih niso bile izvedene, so podatke preskušanj pri mladostnikih primerjali s podatki preskušanj pri odraslih.

Naslednja preglednica povzema neželene učinke, ki so bili pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) opisani pogosteje kot pri odraslih, in neželene učinke, ugotovljene samo med kratkotrajnimi kliničnimi preskušnji pri mladostnikih. Kot kaže, je klinično pomembno povečanje telesne mase ( $\geq 7\%$ ) med primerljivo izpostavljenostjo zdravilu v populaciji mladostnikov pogostejše kot pri odraslih. Izrazitost povečanja telesne mase in delež mladostnikov, ki se jim je telesna masa klinično pomembno povečala, sta bila med dolgotrajno izpostavljenostjo zdravilu (vsaj 24 tednov) večja kot med kratkotrajno izpostavljenostjo.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Oznake pogostnosti so opredeljene takole:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

<p><b>Presnovne in prehranske motnje</b></p> <p><i>Zelo pogosti:</i> povečanje telesne mase<sup>13</sup>, povečana koncentracija trigliceridov<sup>14</sup>, večji apetit</p> <p><i>Pogosti:</i> povečana koncentracija holesterola<sup>15</sup></p>
<p><b>Bolezni živčevja</b></p> <p><i>Zelo pogosti:</i> sedacija (vključno s hipersomnijo, letargijo, zaspanostjo)</p>
<p><b>Bolezni prebavil</b></p> <p><i>Pogosti:</i> suha usta</p>
<p><b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b></p> <p><i>Zelo pogosti:</i> zvišanje jetrnih transaminaz (ALT/AST, glejte poglavje 4.4)</p>
<p><b>Preiskave</b></p> <p><i>Zelo pogosti:</i> znižan celotni bilirubin, zvišana GGT, povečana koncentracija prolaktina v plazmi<sup>16</sup></p>

<sup>13</sup> Po kratkotrajnem zdravljenju (mediano trajanje 22 dni) je bilo povečanje telesne mase za  $\geq 7\%$  izhodiščne telesne mase (kg) zelo pogosto (40,6 %),  $\geq 15\%$  pogosto (7,1 %) in  $\geq 25\%$  občasno (2,5 %). Med dolgotrajno izpostavljenostjo (vsaj 24 tednov) je 89,4 % bolnikov pridobilo  $\geq 7\%$  izhodiščne telesne mase, 55,3 %  $\geq 15\%$  in 29,1 %  $\geq 25\%$ .

<sup>14</sup> Opazeno pri izhodiščno normalni koncentraciji na tešče ( $< 1,016$  mmol/l), ki se je povečala na visoko  $\geq 1,467$  mmol/l) in spremembe trigliceridov na tešče z mejnih izhodiščno ( $\geq 1,016$  do  $< 1,467$  mmol/l) na visoke ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Spremembe koncentracije celotnega holesterola na tešče z izhodiščno normalnih vrednosti ( $< 4,39$  mmol/l) na visoke ( $\geq 5,17$  mmol/l) so opazili pogosto. Spremembe koncentracije celotnega holesterola na tešče z izhodiščno mejnih vrednosti ( $\geq 4,39$  do  $< 5,17$  mmol/l) na visoke ( $\geq 5,17$  mmol/l) so bile zelo pogoste.

<sup>16</sup> Povečana koncentracija prolaktina v plazmi je bila ugotovljena 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 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

### Znaki in simptomi

Med zelo pogostimi simptomi prevelikega odmerjanja (incidenca > 10 %) so tahikardija, agitiranost/agresivnost, dizartrija, različni ekstrapiramidni simptomi in zmanjšana raven zavesti, od sedacije do kome.

Med drugimi medicinsko pomembnimi posledicami prevelikega odmerjanja so delirij, konvulzije, koma, možnost malignega nevroleptičnega sindroma, depresija dihanja, aspiracija, hipertenzija ali hipotenzija, motnje srčnega ritma (< 2 % primerov prevelikega odmerjanja) in kardiopulmonalni zastoj. O smrtnih primerih so poročali že pri akutnih prevelikih odmerjanjih, ki niso presegla 450 mg, opisano pa je tudi preživetje po akutnem prevelikem peroralnem odmerjanju približno 2 g olanzapina.

### Obvladovanje

Specifičnega antidota za olanzapin ni. Sprožitev bruhanja ni priporočljiva. Indicirani so lahko standardni postopki za zdravljenje prevelikega odmerjanja (tj. izpiranje želodca, uporaba aktivnega oglja). Sočasna uporaba aktivnega oglja dokazano zmanjša peroralno biološko uporabnost olanzapina za 50 do 60 %.

Glede na klinično sliko je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in spremljanje delovanja vitalnih organov, vključno z zdravljenjem hipotenzije in cirkulacijskega kolapsa ter podporo dihanja. Ne jemljite adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, ker lahko beta-stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih motenj srčnega ritma je potrebno srčno-žilno spremljanje. Bolnik potrebuje natančen zdravniški nadzor in spremljanje, dokler si ne opomore.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, diazepini, oksazepini, tiazepini in oksepini. Oznaka ATC: N05AH03.

#### Farmakodinamični učinki

Olanzapin je antipsihotik, antimanično zdravilo in stabilizator razpoloženja s širokim farmakološkim profilom na številnih receptorskih sistemih.

V predkliničnih študijah je olanzapin pokazal afiniteto za različne receptorje ( $K_i$ ; < 100 nM): za serotoninske 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, dopaminske D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> in D<sub>5</sub>, holinergične muskarinske m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>, adrenergične  $\alpha_1$  in histaminske H<sub>1</sub> receptorje. Vedenjske študije z olanzapinom na živalih so pokazale 5HT-, dopaminski in holinergični antagonizem, kar se sklada z značilnostmi vezave na receptorje. Olanzapin je imel *in vitro* večjo afiniteto za serotoninske 5-HT<sub>2</sub> kot za dopaminske D<sub>2</sub> receptorje ter je v modelih *in vivo* pokazal večjo aktivnost 5-HT<sub>2</sub> kot D<sub>2</sub>. Elektrofiziološke študije so pokazale, da olanzapin selektivno zmanjša proženje mezolimbicnih (A10) dopaminergičnih nevronov, le malo pa vpliva na striatne (A9) poti, ki so vključene v motorično delovanje. Olanzapin je zmanjšal odziv pogojenega izogibanja (test, ki nakazuje antipsihotično delovanje) v odmerkih, manjših od odmerkov, ki povzročijo katalepsijo (vpliv, ki nakazuje motorične neželene učinke). V nasprotju z nekaterimi drugimi antipsihotičnimi zdravili olanzapin poveča odzivanje v "anksiolitičnem" testu.

V študiji posamičnega peroralnega odmerka (10 mg) s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) pri zdravih prostovoljcih je olanzapin povzročil večjo zasedenost 5-HT<sub>2A</sub> kot dopaminskih D<sub>2</sub> receptorjev. Poleg tega je slikovna študija z računalniško tomografijo emisije posameznih fotonov (SPECT) pri bolnikih s shizofrenijo pokazala, da so imeli na olanzapin odzivni bolniki manjšo zasedenost striatnih receptorjev D<sub>2</sub> kot bolniki, odzivni na nekatere druge antipsihotike in risperidon, in primerljivo kot bolniki, odzivni na klopazapin.

### Klinična učinkovitost

Olanzapin je statistično značilno bolj izboljšal negativne in pozitivne simptome v dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh s primerjalno učinkovino kontroliranih preskušanih z več kot 2.900 bolnikih s shizofrenijo, ki so imeli uvodoma pozitivne in negativne simptome.

V multinacionalni, dvojno slepi primerjalni študiji shizofrenije ter shizoafektivne in sorodnih motenj, ki je zajela 1.481 bolnikov z različno izrazitimi spremljajočimi depresivnimi simptomi (izhodiščna srednja vrednost 16,6 po MADRS [Montgomery-Asbergova lestvica za ocenjevanje depresije]), je prospektivna sekundarna analiza spremembe ocene razpoloženja od izhodišča do končne ocene pokazala statistično značilno izboljšanje ( $p = 0,001$ ) v kosrist olanzapina (-6,0) v primerjavi s haloperidolom (-3,1).

Pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje je olanzapin pokazal večjo učinkovitost kot placebo in seminatrijev divalproat (divalproks) pri znižanju simptomov manije v treh tednih. Učinkovitost olanzapina je bila primerljiva učinkovitosti haloperidola, tudi kar zadeva delež bolnikov s simptomatsko remisijo manije in depresije po 6 in 12 tednih. V študiji sočasnega zdravljenja pri bolnikih, ki so vsaj 2 tedna dobivali litij ali valproat, je dodatek 10 mg olanzapina (obnem z litijem ali valproatom) prinesel večje zmanjšanje simptomov manije kot monoterapija z litijem ali valproatom po 6 tednih.

V 12-mesečni študiji preprečevanja recidivov maničnih epizod pri bolnikih, ki so z olanzapinom dosegli remisijo in so jih nato randomizirali na olanzapin ali placebo, je bil olanzapin statistično značilno boljši od placeba glede primarne končne točke, recidiva bipolarnе motnje. Olanzapin je v primerjavi s placebom tudi statistično značilno bolj preprečil recidiv manije in recidiv depresije.

V drugi 12-mesečni študiji preprečevanja recidivov pri bolnikih z manično epizodo, ki so dosegli remisijo s kombinacijo olanzapina in litija in so jih potem randomizirali na sam olanzapin ali sam litij, je bil olanzapin statistično neinferioren litiju, kar zadeva primarno končno točko recidiva bipolarnе motnje (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %,  $p = 0,055$ ).

V 18-mesečni študiji sočasnega zdravljenja so spremljali bolnike z manično ali mešano epizodo, stabilizirane s kombinacijo olanzapina in stabilizatorja razpoloženja (litija ali valproata). Ugotovili so, da dolgotrajna sočasna uporaba z litijem ali valproatom ni bila statistično značilno superiorna samemu litiju ali samemu valproatu, kar zadeva odložitev recidiva bipolarnе motnje, opredeljenega po sindromnih (diagnostičnih) merilih.

#### Pediatrična populacija

Nadzorovani podatki o učinkovitosti pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) so omejene na kratkoročne študije pri shizofreniji (6 tednov) in maniji, povezani z bipolarno motnjo I (3 tedne), zbrane pri manj kot 200 mladostnikih. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmerek, ki so ga začeli z 2,5 mg in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki pridobili bistveno več telesne mase kot odrasli. Spremembe celokupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov na tešče in spremembe prolaktina so bile pri mladostnikih večje kot pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Nadzorovanih podatkov o ohranitvi učinka ali o dolgoročni varnosti ni (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Informacije o dolgoročni varnosti so primarno omejene na nenadzorovane podatke odprtih študij.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Olanzapin se po peroralni uporabi dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 5 do 8 urah. Hrana ne vpliva na absorpcijo. Absolutna peroralna biološka uporabnost glede na intravensko uporabo ni ugotovljena.

### Porazdelitev

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

### Biotransformacija

Olanzapin se v jetrih presnovi po konjugacijskih in oksidacijskih poteh. Glavni presnovek v obtoku je 10-N-glukuronid, ki ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Citokromi P450-CYP1A2 in P450-CYP2D6 pripomorejo k nastanku N-dezmetilnega in 2-hidroksimetilnega presnovka. V študijah na živalih *in vivo* sta imela oba ta presnovka bistveno manjšo farmakološko aktivnost kot olanzapin. Farmakološko delovanje izvira pretežno iz samega olanzapina.

#### Izločanje

Povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas olanzapina se po peroralni uporabi pri zdravih preiskovancih razlikuje glede na starost in spol.

Pri zdravih starejših preiskovancih (65 let in več) je srednji razpolovni čas izločanja daljši kot pri preiskovancih, ki niso starejši (51,8 ure v primerjavi s 33,8 ure), očistek pa je manjši (17,5 l/uro v primerjavi z 18,2 l/uro). Pri starejših ugotovljena farmakokinetična variabilnost je znotraj razpona za osebe, ki niso starejše. Pri 44 bolnikih s shizofrenijo, starejših od 65 let, odmerjanja od 5 do 20 mg/dan ni spremljal kakšen značilen profil neželenih učinkov.

Srednji razpolovni čas izločanja je bil pri preiskovankah nekoliko daljši kot pri preiskovancih (36,7 v primerjavi z 32,3 ure), očistek pa manjši (18,9 v primerjavi s 27,3 l/uro). Vendar je imel olanzapin (v odmerkih od 5 do 20 mg) pri bolnicah (n = 467) in bolnikih (n = 869) primerljive varnostne značilnosti.

#### Okvara ledvic

Primerjava bolnikov z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min) in zdravih preiskovancev ni pokazala značilne razlike v srednjem razpolovnem času izločanja (37,7 v primerjavi z 32,4 ure) ali očistku (21,2 l/uro v primerjavi s 25,0 l/uro). V študiji masnega ravnovesja se je v urinu pojavilo 57 % radioaktivno označenega olanzapina, predvsem v obliki presnovkov.

#### Kadilci

Pri kadilcih z blago motenim delovanjem jeter je bil srednji razpolovni čas izločanja daljši (39,3 ure), očistek pa manjši (18,0 l/uro) kot pri zdravih nekadilcih (48,8 ure in 14,1 l/uro).

Pri nekadilcih je bil srednji razpolovni čas izločanja daljši (38,6 ure v primerjavi 30,4 ure), očistek pa manjši (18,6 l/uro v primerjavi s 27,7 l/uro) kot pri kadilcih; to velja za moške in za ženske.

Plazemski očistek olanzapina je pri starejših preiskovancih manjši kot pri mlajših, pri ženskah manjši kot pri moških in pri nekadilcih manjši kot pri kadilcih. Vendar je vpliv starosti, spola ali kajenja na očistek in razpolovni čas olanzapina majhen v primerjavi s celotno variabilnostjo med posamezniki.

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

#### Pediatrična populacija

Mladostniki (v starosti od 13 do 17 let): Farmakokinetika olanzapina je pri mladostnikih in odraslih podobna. V kliničnih študijah je bila povprečna izpostavljenost olanzapinu pri mladostnikih približno 27 % večja. Demografske razlike med mladostniki in odraslimi vključujejo manjšo povprečno telesno maso in manj kadilcev med mladostniki. Takšni dejavniki morda pripomorejo k večji izpostavljenosti, ugotovljeni pri mladostnikih.

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

#### Akutna toksičnost (toksičnost posamičnega odmerka)

Znaki peroralne toksičnosti pri glodalcih so bili značilni za močne nevroleptične spojine: hipoaktivnost, koma, tremor, klonične konvulzije, slinjenje in zmanjšano pridobivanje telesne mase. Srednja smrtna odmerka sta bila približno 210 mg/kg (miši) in 175 mg/kg (podgane). Psi so brez poginov prenesli posamične peroralne odmerke do 100 mg/kg. Med kliničnimi znaki so bili sedacija, ataksija, tremor, večja srčna frekvenca, težavno dihanje, mioza in anoreksija. Pri opicah so posamični peroralni odmerki do 100 mg/kg povzročili onemoglost in v večjih odmerkih moteno zavest.

### Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

V študijah, ki so trajale pri miših do 3 mesece in pri podganah in psih do 1 leta, so bili prevladujoči učinki depresija osrednjega živčevja, antiholinergični učinki in periferne hematološke motnje. Na depresijo osrednjega živčevja se je pojavila toleranca. Med uporabo velikih odmerkov so se zmanjšali parametri rasti. Reverzibilni učinki, skladni z zvišanjem prolaktina pri podganah, so obsegali zmanjšano maso jajčnikov in maternice ter morfološke spremembe v epiteliju nožnice in mlečnih žlez.

### Hematološka toksičnost

Učinke na hematološke parametre so ugotovili pri vseh živalskih vrstah. Med njimi sta bila z odmerkom povezano zmanjšanje števila levkocitov v obtoku pri miših in nespecifično zmanjšanje števila levkocitov v obtoku pri podganah. Niso pa odkrili znakov citotoksičnih učinkov na kostni mozeg. Nekaterim psom so se med uporabo odmerka 8 ali 10 mg/kg/dan (tj. celotna izpostavljenost olanzapinu [AUC] od 12- do 15-krat večja kot pri človeku, ki dobi 12-mg odmerek) pojavile reverzibilna nevtropenija, trombocitopenija ali anemija. Pri citopeničnih psih ni bilo neželenih učinkov na matične in proliferirajoče celice v kostnem mozgu.

### Reprodukcijska toksičnost

Olanzapin ni imel teratogenih učinkov. Sedacija je prizadela uspešnost parjenja pri samcih podgan. Vpliv na estrusne cikle se je pojavil pri odmerku 1,1 mg/kg (3-kratni največji odmerek pri človeku) in na reprodukcijske parametre pri podganah pri odmerku 3 mg/kg (9-kratni največji odmerek pri človeku). Pri mladih podgan, ki so dobivale olanzapin, so ugotovili zapoznel razvoj ploda in prehodno zmanjšanje dejavnosti mladičev.

### Mutagenost

Olanzapin ni bil mutagen ali klastogen v širokem razponu standardnih testov, ki so vključevali teste mutacij pri bakterijah ter teste *in vitro* in *in vivo* na sesalcih.

### Kancerogenost

Na podlagi rezultatov študij na miših in podganah sklepajo, da olanzapin ni kancerogen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

brezvodna laktoza  
mikrokristalna celuloza  
krospovidon  
magnezijev stearat

#### *Obloga tablete:*

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
sojin lecitin (E322)  
ksantanski gumi (E415)  
indigotin (E132) (samo v 15-mg filmsko obloženih tabletah)  
rdeči železov oksid (E172) (samo v 20-mg filmsko obloženih tabletah)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**



2 leti

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

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

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pretisni omoti (aluminij/aluminij).

HDPE vsebnik za tablete z LDPE zaporko in silikagelom kot sušilnim sredstvom.

*Velikosti pakiranj:*

Pretisni omoti: 7, 14, 28, 30, 35, 56 in 70 filmsko obloženih tablet.

V vsebnikih za tablete: 100 in 250 filmsko obloženih tablet [250 tablet: Niso na voljo za jakosti 15 mg in 20 mg].

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

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

H/10/01156/001-052

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

Datum prve odobritve: 07.09.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 2. 2015

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

19. 1. 2017