

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bloonis 5 mg orodisperzibilne tablete
Bloonis 10 mg orodisperzibilne tablete
Bloonis 15 mg orodisperzibilne tablete
Bloonis 20 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5 mg olanzapina.
Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 89,15 mg laktoze monohidrata.

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg olanzapina.
Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 178,30 mg laktoze monohidrata.

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg olanzapina.
Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 267,45 mg laktoze monohidrata.

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 20 mg olanzapina.
Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 356,60 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Bloonis 5 mg: okrogle, gladke, bikonveksne rumene orodisperzibilne tablete.
Bloonis 15 mg: okrogle, gladke, bikonveksne rumene orodisperzibilne tablete z oznako »Z« na eni strani.
Bloonis 10 mg: okrogle, gladke, bikonveksne rumene orodisperzibilne tablete z razdelilno zarezo na eni strani in gladke na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.
Bloonis 20 mg: okrogle, gladke, bikonveksne rumene orodisperzibilne tablete z razdelilno zarezo na eni strani in z oznako »Z« na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

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 težkih maničnih epizod.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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 prejeli 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) z dopolnilno terapijo za zdravljenje razpoložljivih simptomov, kot je klinično indicirano.

Med zdravljenjem shizofrenije, manične epizode in preprečevanjem recidiva bipolarne motnje se lahko dnevno odmerjanje pozneje prilagodi 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. Olanzapin je mogoče jemati ne glede na obroke, ker hrana ne vpliva na absorpcijo. V primeru opustitve zdravljenja z olanzapinom je treba odmerek zmanjševati postopoma.

Zdravilo Bloonis orodisperzibilna tableta je treba položiti v usta, kjer se v slini hitro raztopi, tako da jo je mogoče zlahka pogoltniti. Druga možnost je, da se tableto raztopi v polnem kozarcu vode tik pred uporabo.

Orodisperzibilna tableta olanzapina je bioekvivalentna obloženi tableti ter ima podobno hitrost in obseg absorpcije. Odmerjanje in pogostnost uporabe sta enaka kot pri obloženih tabletah olanzapina. Orodisperzibilne tablete olanzapina se lahko uporabljata kot alternativo obloženim tabletam olanzapina.

Pediatrična populacija

Olanzapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov o varnosti in učinkovitosti. V kratkotrajnih študijah pri bolnikih mladostnikih so poročali bolj izrazito 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

Manjši začetni odmerek (5 mg/dan) ni rutinsko indiciran, a pride v poštev pri bolnikih od 65. leta naprej, če je upravičeno glede na klinične dejavnike (glejte 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.

Spol

Začetnega odmerka in razpona odmerjanja pri bolnicah v primerjavi z bolniki ni treba rutinsko spremeniti.

Kadilci

Začetnega odmerka in razpona odmerjanja pri nekadilcih v primerjavi s kadilci ni treba rutinsko spremeniti.

Manjši začetni odmerek pride v poštev, če obstaja več kot en dejavnik, ki lahko upočasnijo presnovo (ženski spol, geriatrična starost, nekadilec). Če je pri takšnih bolnikih indicirano povečanje odmerka, mora biti to povečanje konzervativno.

Če je potrebno povečevanje odmerka po 2,5 mg, je treba uporabiti zdravilo Bloonis filmsko obložene tablete (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Bolniki z znanim tveganjem glavkoma 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 ni odobren za zdravljenje z demenco povezane psihoze in/ali vedenjskih motenj. Zaradi večje umrljivosti in tveganja cerebrovaskularnega infarkta ga v tej specifični skupini bolnikov ni priporočljivo uporabljati. V s placebom kontroliranih, od 6 do 12 tednov trajajočih kliničnih preskušanjih starejših bolnikov (povprečna starost 78 let), ki so imeli z demenco povezano psihozo in/ali vedenjske motnje, je bila incidenca smrti 2-krat večja (3,5 %) med bolniki, ki so dobivali olanzapin kot med bolniki, ki so dobivali placebo (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, bolezen 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 učinkih (CVNU, npr. možganski kapi, tranzitorni ishemični ataki), tudi s smrtnimi izidi. Med bolniki, ki so dobivali olanzapin, je bilo CVNU 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 kateri so se pojavili cerebrovaskularni učinki, so že pred tem imeli dejavnike tveganja. V povezavi z uporabo olanzapina so kot dejavnika tveganja za CVNU 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 placebu (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 titirali do največ 15 mg/dan glede na raziskovalčevo presojo.

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 bolnik nepojasnjeno povišano telesno temperaturo brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba prekiniti uporabo vseh antipsihotičnih zdravil, vključno z olanzapinom.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Redko so poročali o hiperglikemiji in/ali pojavu ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so ugotovili predhodno povečanje telesne mase, ki bi lahko bila predispozicijski dejavnik. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike, npr. merjenje glukoze v krvi na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na leto.

Bolnike, ki dobivajo katerikoli antipsihotik, vključno z zdravilom Bloonis, je treba nadzorovati 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 začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na tri mesece.

Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so med zdravljenjem z olanzapinom 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 dobivajo katerikoli antipsihotik, vključno z zdravilom Bloonis, je treba redno kontrolirati lipide v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina 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 zabeležili prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT in AST, zlasti zgodaj med zdravljenjem. Previdnost in spremljanje bolezni sta potrebna pri bolnikih s povišanim 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. V primeru hepatitisa (vključno z jetrnocelično, holestatsko ali mešano okvaro jeter) je treba zdravljenje z olanzapinom prekiniti.

Nevtrogenija

Previdnost je potrebna, če ima bolnik iz kakršnegakoli razloga majhno število levkocitov in/ali nevtrofilcev; med uporabo zdravil, ki lahko povzročijo nevtrogenijo; 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 so pogosteje poročali o nevtrogeniji (glejte poglavje 4.8).

Prekinitev zdravljenja

Zelo redko (< 0,01 %) so po nenadnem prenehanju uporabe poročali o akutnih simptomih, npr. znojenju, nespečnosti, tremorju, anksioznosti, navzei ali bruhanju.

Interval QT

Pri bolnikih, ki so dobivali olanzapin v kliničnih preskušanjih, se je klinično pomembno podaljšanje QTc (Fridericijeva korekcija QT [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] kadarkoli po izhodišču pri bolnikih z izhodišnim QTcF < 500 ms) pojavilo občasno (0,1 % do 1 %). V primerjavi s placebom ni bilo značilnih razlik v spremljajočih učinkih na srce. Tako kot velja za druga antipsihotična zdravila, je tudi pri olanzapinu potrebna pozornost med sočasno uporabo z zdravili, ki podaljšujejo interval QTc, zlasti pri starejših bolnikih in pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

Trombembolija

Občasno ($\geq 0,1$ % in < 1 %) so poročali o časovni povezanosti zdravljenja z olanzapinom in venske trombembolije. Vzročna povezanost med vensko trombembolijo in zdravljenjem z olanzapinom ni ugotovljena. Vendar imajo bolniki s shizofrenijo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za vensko trombembolijo. Zato je treba biti pri takšnih bolnikih pozoren na vse možne dejavnike tveganja VTE, npr. imobilizacijo, in ukrepati je treba preventivno.

Splošno delovanje na osrednje živčevje

Upošteva primarne učinke olanzapina na osrednje živčevje je potrebna previdnost, če uporabljen v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali alkoholom. *In vitro* olanzapin deluje antagonistično dopaminu, zato bi lahko nasprotoval učinkom neposrednih in posrednih agonistov dopamina.

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 v redkih primerih pojavile konvulzije. Večina teh bolnikov je imela napade krčev ali dejavnike tveganja zanje v anamnezi.

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. Pri bolniku, ki jemlje olanzapin in se mu pojavijo znaki ali simptomi zapoznele diskinezije, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja. 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, tako kot velja tudi med uporabo drugih antipsihotičnih zdravil.

Nenadna srčna smrt

V postmarketinških poročilih o olanzapinu so bili pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin, opisani primeri nenadne srčne smrti. V retrospektivni opazovalni kohortni študiji je bilo tveganje domnevne nenadne srčne smrti med bolniki, ki so prejeli olanzapin, približno dvakrat večje kot med bolniki, 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. Dolgoročni izidi, povezani s temi dogodki, niso raziskani in ostajajo neznani (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Laktoza

Zdravilo Bloonis vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Možna medsebojna delovanja, ki zadevajo 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).

Zaviranje CYP1A2

Presnovo olanzapina močno zavre fluvoksamin, ki je specifičen zaviralec CYP1A2. Povprečno povečanje C_{max} olanzapina po fluvoksaminu je bilo 54 % pri bolnicah-nekadilkah in 77 % pri bolnikih-kadilcih. AUC se je pri prvih povečala za povprečno 52 % in pri drugih za 108 %. Za bolnike, ki prejemajo 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 agonistov dopamina.

Olanzapin *in vitro* ne zavira glavnih izoencimov 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 diazepama (CYP3A4 in 2C19).

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

Terapevtsko spremljanje vrednosti 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

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih raziskav. Bolnicam je treba naročiti, naj v primeru, da med zdravljenjem z olanzapinom zanosijo ali nameravajo zanositi, obvestijo svojega zdravnika. Ker je izkušenj 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 neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se po porodu lahko razlikujejo po izrazitosti in trajanju. Opisani so primeri agitiranosti, hipertoniije, hipotoniije, 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 povprečna izpostavljenost dojenčka (v mg/kg) v stanju dinamičnega ravnovesja je 1,8 % materinega odmerka olanzapina (v mg/kg). Bolnicam, ki prejemajo olanzapin, je treba naročiti, naj ne dojijo.

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

Odrasli

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki (pojavi so se pri ≥ 1 % bolnikov), povezani z uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, so bili: zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, povečane koncentracije prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (glejte poglavje 4.4), glikozurija, večji apetit, omotica, akatizija, parkinsonizem (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodno asimptomatsko zvišanje jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost in edemi.

Preglednica neželenih učinkov

Naslednja preglednica navaja neželene učinke in spremembe laboratorijskih izvidov, ugotovljene na podlagi spontanih 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Ni znano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
	eozinofilija	levkopenija nevtropenija	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			
			alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje			
povečanje telesne	povečana		pojav ali poslabšanje sladkorne

mase ¹	koncentracija holesterola ^{2,3} povečana koncentracija glukoze ⁴ povečana koncentracija trigliceridov ^{2,5} glikozurija večji apetit		bolezni, občasno povezano s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4), hipotermija
Bolezni živčevja			
zaspanost	omotica akatzija ⁶ parkinsonizem ⁶ diskinezija ⁶		napadi krčev; v večini takšnih primerov se je izkazalo, da so imeli bolniki napade krčev že kdaj prej ali pa so imeli dejavnike tveganja zanje maligni nevroleptični sindrom (glejte poglavje 4.4) distonija (vključno z okulogiracijo) tardivna diskinezija prekinitveni simptomi ⁷
Srčne bolezni			
		bradikardija podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.4)	ventrikularna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni			
	ortostatska hipotenzija	trombembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni prebavil			
	blagi, prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtostjo in suhimi usti		pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
	prehodno, asimptomatsko zvišanje jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), zlasti v zgodnjem obdobju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).		hepatitis (vključno z jetrnocelično, holestatsko ali mešano okvaro jeter)
Bolezni kože in podkožja			
	izpuščaj	fotosenzibilnostna reakcija	

		alopecija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
			rabdomioliza
Bolezni sečil			
		inkontinenca urina, retenca urina	težave z začetkom mokrenja
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			
			neonatalni odtegnitveni sindrom (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			
	erektilna disfunkcija pri moških, zmanjšan libido pri moških in ženskah	amenoreja, povečanje prsi galaktoreja pri ženskah, ginekomastija/povečanje prsi pri moških	priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
	astenija utrujenost edemi		
Preiskave			
povečana koncentracija prolaktina v plazmi ⁸		zvišana kreatin-fosfokinaza zvišan celotni bilirubin	zvišana alkalna fosfataza

¹Klinično pomembno povečanje telesne mase so opazali 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 %).

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

³Opazovano pri osnovnih normalnih vrednostih na tešče ($< 5,17$ mmol/l), ki so se povečale na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l). Sprememba vrednosti celotnega holesterola na tešče z osnovnih mejnih vrednosti ($\geq 5,17$ do $< 6,2$ mmol/l) na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l) je bila zelo pogosta.

⁴Opazovano pri osnovnih normalnih vrednostih na tešče ($< 5,56$ mmol/l), ki so se povečale na visoke (≥ 7 mmol/l). Sprememba vrednosti glukoze na tešče z osnovnih mejnih vrednosti ($\geq 5,56$ do < 7 mmol/l) na visoke (≥ 7 mmol/l) je bila zelo pogosta.

⁵Opazovano pri osnovnih normalnih vrednostih na tešče ($< 1,69$ mmol/l), ki so se povečale na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l). Sprememba vrednosti trigliceridov na tešče z osnovnih mejnih vrednosti ($\geq 1,69$ do $< 2,26$ mmol/l) na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l) je bila zelo pogosta.

⁶V kliničnih preskušanjih je bila incidenca parkinsonizma in distonije številsko večja pri bolnikih, ki so dobivali 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.

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

⁸V 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 normalno

začetno vrednost prolaktina. Pri večini teh bolnikov je bilo zvišanje na splošno blago in je ostalo pod dvakratno zgornjo normalno mejo.

Dolgotrajna izpostavljenost (vsaj 48 tednov)

Delež bolnikov, ki so se jim pojavile neželene, klinično pomembne spremembe v povečanju telesne mase, glukoze, celotnega holesterola/LDL/HDL ali trigliceridov, se je s časom povečal. Pri odraslih bolnikih, ki so dokončali od 9 do 12 mesecev terapije, se je delež porasta povprečne koncentracije glukoze v krvi upočasnil po približno 4 do 6 mesecih.

Dodatne informacije o posebnih populacijah

V kliničnih preskušanjih pri starejših bolnikih z demenco je zdravljenje z olanzapinom spremljala večja incidenca smrti in neželenih cerebrovaskularnih učinkov v primerjavi s placebom (glejte tudi 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, povišano 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 bili poslabšanje parkinsonske simptomatike in halucinacije zelo pogosti in pogostejši kot pri placebo.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo incidenco nevtropenije 4,1 %. Možen vzročni dejavnik so lahko velike vrednosti valproata v plazmi. Z litijem ali valproatom uporabljeni olanzapin je povzročil izrazitejši ($\geq 10\%$) tremor, suha usta, večji apetit in povečanje telesne mase. Pogosto so poročali tudi o motnji govora. Med akutnim (do 6-tedenskim) zdravljenjem z olanzapinom 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 bipolarne 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 pogostejše kot pri odraslih, in neželene učinke, ugotovljene samo med kratkotrajnimi kliničnimi preskušanjih pri mladostnikih. Kot kaže, je klinično značilno povečanje telesne mase ($\geq 7\%$) pogostejše pri populaciji mladostnikov v primerjavi z odraslimi pri primerljivi izpostavljenosti. Izrazitost povečanja telesne mase in delež mladostnikov, ki se jim je telesna masa klinično značilno 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 ($\geq 1/100$ in $< 1/10$).

Presnovne in prehranske motnje <i>Zelo pogosti:</i> povečanje telesne mase ⁹ , povečana koncentracija trigliceridov ¹⁰ , večji apetit. <i>Pogosti:</i> povečana koncentracija holesterola ¹¹
Bolezni živčevja <i>Zelo pogosti:</i> sedacija (vključno s hipersomnijo, letargijo, zaspanostjo).
Bolezni prebavil <i>Pogosti:</i> suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov <i>Zelo pogosti:</i> zvišanje jetrnih aminotransferaz (ALT/AST, glejte poglavje 4.4).
Preiskave <i>Zelo pogosti:</i> znižan celotni bilirubin, zvišana GGT, povečane vrednosti prolaktina v plazmi ¹²

⁹ 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 ≥ 7 % izhodiščne telesne mase, 55,3 % ≥ 15 % in 29,1 % ≥ 25 %.

¹⁰Opaženo za osnovne normalne vrednosti na tešče ($< 1,016$ mmol/l), ki so se povečale na visoke ($\geq 1,467$ mmol/l), in sprememba trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ($\geq -1,016$ mmol/l do $< -1,467$ mmol/l) na visoke ($\geq -1,467$ mmol/l).

¹¹Pogosto so opazili spremembo vrednosti celotnega holesterola na tešče z normalnih osnovnih vrednosti ($< 4,39$) na visoko ($\geq -5,17$ mmol/l). Sprememba vrednosti celotnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ($\geq -4,39$ do $< 5,17$ mmol/l) na visoke ($\geq -5,17$ mmol/l) je bila zelo pogosta.

¹²Povečane vrednosti prolaktina v plazmi so bile ugotovljene pri 47,4 % mladostnikov.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

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

Med drugimi 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 pri akutnih prevelikih odmerjanjih, ki niso presegla 450 mg, opisano pa je tudi preživetje po akutnem prevelikem odmerjanju približno 2 g peroralnega olanzapina.

Obvladovanje

Specifičnega antidota za olanzapin ni. Sprožitev bruhanja ni priporočljiva. Indicirani so lahko standardni postopki za obvladovanje 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 uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, kajti beta-stimulacija lahko poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih motenj srčnega ritma je potreben kardiovaskularni nadzor. Bolnik potrebuje natančen zdravniški nadzor in spremljanje, dokler si ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini in tiazepini. 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 serotoninске receptorje 5HT_{2A/2C}, 5HT₃ in 5HT₆, dopaminske D₁, D₂, D₃, D₄ in D₅, holinerģične muskarinske receptorje m₁-m₅, adrenerģične receptorje α_1 in histaminske receptorje H₁. Vedenjske študije z olanzapinom na živalih so pokazale 5HT-, dopaminski in holinerģični antagonizem, kar se sklada z značilnostmi vezave na receptorje. Olanzapin je imel *in vitro* večjo afiniteto za serotoninске receptorje 5HT₂ kot za dopaminske receptorje D₂ ter je *in vivo* pokazal večjo dejavnost 5HT₂ kot D₂.

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 pogojni umaknitveni odziv (test, ki nakazuje antipsihotično delovanje) v odmerkih, manjših od tistih, ki povzročijo katepsijo (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 receptorjev 5HT_{2A} kot dopaminskih receptorjev D₂. Poleg tega je študija s slikanjem Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) pri bolnikih s shizofrenijo pokazala, da so imeli na olanzapin odzivni bolniki manjšo zasedenost striatnih receptorjev D₂ 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 preskušanjih z več kot 2.900 shizofrenimi bolniki, ki so imeli uvidoma pozitivne in negativne simptome.

V multinacionalni, dvojno slepi primerjalni študiji shizofrenije ter shizoafektivne in sorodnih motenj, ki je vključevala 1481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih depresivnih simptomov (izhodiščna srednja vrednost 16,6 po MADRS [Montgomery-Asbergova lestvica za ocenjevanje depresije]), je prospektivna sekundarna analiza spremembe ocene razpoloženja od izhodiščne do končne ocene pokazala statistično značilno izboljšanje ($p = 0,001$) v prid olanzapina (-6,0) v primerjavi s haloperidolom (-3,1).

Pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje je olanzapin simptome manije v obdobju 3 tednov zmanjšal učinkoviteje kot placebo in natrijev divalproat. 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 (obenem 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 pokazal tudi statistično značilno prednost pred placebom glede preprečevanja recidiva ali manije ali 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 prejemanje samo olanzapina ali samo litija, 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, pri odlogu recidiva bipolarnе motnje, določene po sindromnih (diagnostičnih) merilih.

Pediatrična populacija

Izkušnje pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) so omejene na kratkoročne podatke o učinkovitosti pri shizofreniji (6 tednov) in maniji, povezani z bipolarno motnjo I (3 tedne), ki vključujejo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmerek, ki so ga začeli z 2,5 in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki pridobili bistveno več telesne mase

kot odrasli. Spremembe celotnega 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). Podatkov o ohranitvi učinka ni, podatkov o dolgoročni varnosti pa je malo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Orodisperzibilna tableta olanzapina je bioekvivalentna filmsko obloženi tableti ter ima podobno hitrost in obseg absorpcije. Orodisperzibilne tablete olanzapina se lahko uporablja kot alternativo filmsko obloženim tabletam olanzapina.

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

V razponu koncentracij od približno 7 do 1000 ng/ml je bila vezava olanzapina na beljakovine v plazmi okoli 93 %. Olanzapin je pretežno vezan na albumin in α_1 -kislilipoprotein.

Biotransformacija

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.

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. Citokroma P450-CYP1A2 in P450-CYP2D6 pripomoreta 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. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina.

Izločanje

Srednji končni razpolovni čas izločanja olanzapina se je po peroralni uporabi pri zdravih osebah razlikoval glede na starost in spol.

Pri zdravih starejših osebah (65 let in več) je povprečni razpolovni čas izločanja daljši kot pri nestarejših osebah (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.

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

Ledvična okvara

Primerjava bolnikov z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min) in zdravih preiskovancev ni pokazala značilne razlike v povprečnem 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 povprečni 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 povprečni 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 tremi populacijami.

Pediatrična populacija

Mladostniki (stari 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. Mediana letalna 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, polzavest.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

V študijah, ki so trajale pri miših do 3 mesece ter 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 nožničnem epiteliju in mlečnih žlezah.

Hematološki toksični učinki:

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. Pri nekaterih psih so se med uporabo odmerka 8 ali 10 mg/kg/dan (tj. celotna izpostavljenost olanzapinu [površina pod krivuljo – 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 vplivala na sposobnost parjenja samcev 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 širšem razponu standardnih testov, ki so vključevali teste mutacij pri bakterijah ter *in vitro* in *in vivo* teste na sesalcih.

Kancerogenost

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

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza
natrijev karboksimetilškrob, vrsta A
natrijev saharinat
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Bloonis 5 mg, 10 mg, 15 mg in 20 mg je na voljo v pretisnih omotih iz OPA/Al/PVC/Al v škatlah s 14, 28, 35, 56, 70 ali 98 orodisperzibilnimi tabletami na škatlo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 151
1000 Ljubljana

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

Bloonis 5 orodisperzibilne tablete: 5363-I-186/12
Bloonis 10 orodisperzibilne tablete: 5363-I-187/12
Bloonis 15 orodisperzibilne tablete: 5363-I-188/12
Bloonis 20 orodisperzibilne tablete: 5363-I-189/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

01.12.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.03.2013