

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Olanzapin Krka 2,5 mg tablete
 Olanzapin Krka 5 mg tablete
 Olanzapin Krka 7,5 mg tablete
 Olanzapin Krka 10 mg tablete
 Olanzapin Krka 15 mg tablete
 Olanzapin Krka 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg oz. 20 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	2,5 mg	5 mg	7,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
laktoza (mg)	40,4	80,9	121,3	161,8	242,7	323,5

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Olanzapin Krka 2,5 mg tablete so okrogle (premer = 5,5 mm), rahlo izbočene, svetlo rumene tablete z morebitnimi posameznimi rumenimi pikami.

Olanzapin Krka 5 mg tablete so okrogle (premer = 7 mm), rahlo izbočene, svetlo rumene tablete z morebitnimi posameznimi rumenimi pikami in napisom 5.

Olanzapin Krka 7,5 mg tablete so okrogle (premer = 8 mm), rahlo izbočene, svetlo rumene tablete z morebitnimi posameznimi rumenimi pikami in napisom 7.5.

Olanzapin Krka 10 mg tablete so okrogle (premer = 9 mm), rahlo izbočene, svetlo rumene tablete z morebitnimi posameznimi rumenimi pikami in napisom 10.

Olanzapin Krka 15 mg tablete so okrogle (premer = 11 mm), rahlo izbočene, svetlo rumene tablete z morebitnimi posameznimi rumenimi pikami in napisom 15.

Olanzapin Krka 20 mg tablete so okrogle (premer 12 mm), rahlo izbočene, svetlo rumene tablete z morebitnimi posameznimi rumenimi pikami in napisom 20.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za zdravljenje shizofrenije.

Olanzapin je učinkovit za vzdrževanje kliničnega izboljšanja pri nadaljevanju zdravljenja bolnikov, pri katerih je prišlo do začetnega odziva na zdravljenje.

Olanzapin je indiciran za zdravljenje zmerne do hude manične epizode.

Pri bolnikih z manično epizodo bipolarnе motnje, ki so pokazali odziv na zdravljenje z olanzapinom,

SmPCPIL145583_3	26.02.2020 – Updated: 23.04.2020	Page 2 of 19
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

je olanzapin indiciran za preprečevanje ponovnega pojava bolezni (gl. poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

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

Manična epizoda: Začetni odmerek je 15 mg v enkratnem dnevnem odmerku pri monoterapiji ali 10 mg na dan pri kombiniranem zdravljenju (gl. poglavje 5.1).

Preprečevanje ponovnega pojava bolezni pri bipolarni motnji: Priporočeni začetni odmerek je 10 mg na dan. Pri bolnikih, ki so jemali olanzapin za zdravljenje manične epizode, nadaljujte zdravljenje z enakim odmerkom olanzapina za preprečevanje ponovnega pojava bolezni. Če se pojavi nova manična, mešana ali depresivna epizoda, je treba zdravljenje z olanzapinom nadaljevati (po potrebi s prilagajanjem odmerka) hkrati z dopolnilno terapijo za zdravljenje simptomov razpoloženja, kot je klinično indicirano.

Med zdravljenjem shizofrenije in manične epizode in med preprečevanjem ponovitve bipolarni motnje lahko dnevni odmerek glede na individualno klinično stanje kasneje povečujete po 5 do 20 mg na dan. Večje povečanje od priporočenega začetnega odmerka priporočamo le po ponovni klinični oceni. Pred ponovnim povečanjem odmerka mora miniti najmanj 24 ur.

Bolniki lahko jemljejo olanzapin ne glede na obroke, ker hrana ne vpliva na absorpcijo. Med ukinjanjem olanzapina je treba odmerek zmanjševati postopno.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Z manjšim začetnim odmerkom (5 mg na dan) zdravite bolnike, stare več kot 65 let, kadar to opravičujejo klinični dejavniki (gl. tudi poglavje 4.4).

Okvara ledvic in/ali jeter

Te bolnike začnite zdraviti z manjšimi odmerki (5 mg). Bolnike z zmerno okvarjenim jetrnim delovanjem (ciroza, stopnja jetrne okvare Child-Pugh razreda A ali B) začnite zdraviti z odmerkom po 5 mg in ga previdno povečujte.

Kadilci

Začetni odmerek in razpon dajanja odmerkov je enak za nekadilce in kadilce. Kajenje lahko sproži presnavljanje olanzapina. Priporočljivo je klinično spremljanje, po potrebi pa tudi povečanje odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.5).

Če je prisoten več kot en dejavnik, ki bi lahko prispeval k počasnejši presnovi (ženski spol, starostnik, nekadilec), pretehtajte, ali je treba zmanjšati začetni odmerek. Pri povečevanju odmerka, kadar je to indicirano, bodite pri takih bolnikih previdni.

(gl. poglavji 4.5 in 5.2.)

Pediatrična populacija

Uporaba olanzapina ni priporočena pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti. V kratkoročnih študijah pri bolnikih mladostnikih so poročali o večjem obsegu povečanja telesne mase, spremembah lipidov in prolaktina, kot v študijah pri odraslih bolnikih (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Bolniki s tveganjem za razvoj glavkoma z zaprtim zakotjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem z antipsihotiki se lahko bolnikovo klinično stanje izboljša v nekaj dneh do nekaj tednih. V tem obdobju je treba bolnike skrbno opazovati.

Psihoza, povezana z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih s psihozo, povezano z demenco, in/ali vedenjskimi motnjami zaradi povečane umrljivosti in tveganja za možganskožilne dogodke. V kliničnih preizkušanjih, kontroliranih s placebom (ki so trajali 6 do 12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), je bilo 2-krat več smrtnih primerov med bolniki, zdravljenimi z olanzapinom, kot med bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja smrtnost ni bila povezana z odmerkom olanzapina (povprečni dnevni odmerek je bil 4,4 mg) ali trajanjem zdravljenja. Dejavniki tveganja, ki pri tej skupini bolnikov lahko vplivajo na večjo umrljivost, so starost več kot 65 let, težave s požiranjem, sedacija, nezadostna prehrana ali dehidracija, pljučna obolenja (npr. pljučnica z aspiracijo ali brez nje) ali sočasno jemanje benzodiazepinov. Vendar je bila smrtnost, neodvisno od omenjenih dejavnikov tveganja, večja pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

V istih kliničnih preizkušanjih so poročali o možganskožilnih neželenih dogodkih (npr. o možganski kapi, tranzitorni ishemični ataki), vključno s smrtnimi izidi. Pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, je bilo teh dogodkov 3-krat več kot pri bolnikih, ki so jemali placebo (1,3 % v primerjavi z 0,4 %). Vsi bolniki, ki so jemali olanzapin ali placebo in so doživeli možganskožilni dogodek, so bili prisotni dejavniki tveganja. Starost več kot 75 let in vaskularna/mešana demenca sta bili določeni kot dejavnika, ki prispevata k tveganju za možganskožilni dogodek, ki lahko nastopi v povezavi z zdravljenjem z olanzapinom. V teh preizkušanjih niso ugotavljali učinkovitosti olanzapina.

Parkinsonova bolezen

Olanzapin ni priporočen za zdravljenje psihoze, povezane z dopaminskimi agonisti, pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. V kliničnih preizkušanjih so o poslabšanju parkinsonske simptomatike in halucinacijah poročali zelo pogosto in pogosteje kot pri placebo (gl. poglavje 4.8). Olanzapin pri zdravljenju psihotičnih simptomov ni bil učinkovitejši od placeba. V teh preizkušanjih je bilo treba zdravstveno stanje bolnikov najprej ustaliti ob prejemanju najmanjšega učinkovitega odmerka antiparkinsonskih zdravil (dopaminskih agonistov). Bolniki so morali ves čas študije jemati enake odmerke istih antiparkinsonskih zdravil. Začetni odmerek olanzapina je bil 2,5 mg na dan, nato pa so ga na podlagi presoje preiskovalca postopoma povečevali do največjega odmerka, ki je znašal 15 mg na dan.

Nevroleptični maligni sindrom

Nevroleptični maligni sindrom (NMS) je stanje, ki je povezano z jemanjem antipsihotikov in lahko ogroža življenje. O redkih primerih tega sindroma so poročali tudi v povezavi z jemanjem olanzapina. Klinične manifestacije so zvišana telesna temperatura, mišična okorelost, motnje zavesti in znaki avtonomne nestabilnosti (nepravilen srčni utrip ali neurejen krvni tlak, tahikardija, čezmerno znojenje in motnje srčnega ritma). Dodatni znaki so lahko povečane vrednosti kreatinske fosfokinaze, mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na nevroleptični maligni sindrom, ali če ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij, je treba prekiniti zdravljenje z vsemi antipsihotiki, vključno z olanzapinom.

Hiperglikemija in diabetes

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Občasno so poročali o hiperglikemiji in/ali razvoju ali poslabšanju sladkorne bolezni, vključno z nekaj primeri, povezanimi s ketoacidozo, komo ali s smrtnim izidom (gl. poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih so poročali o predhodnem povečanju telesne mase, kar bi lahko bil predisponirajoči dejavnik. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. merjenje glukoze v krvi na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na leto. Bolnike, zdravljene s katerimkoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Olanzapin Krka, moramo opazovati za znake in simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja za sladkorno bolezen glede poslabšanja nadzora glukoze. Redno moramo spremljati telesno maso, npr. na začetku, 4, 8 in 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na tri mesece.

Spremembe lipidov

V kliničnih preizkušanjih, nadzorovanih s placebom, so pri bolnikih, ki so jemali olanzapin, opazili neželene spremembe v vsebnosti lipidov (gl. poglavje 4.8). Te spremembe je treba klinično ustrezno zdraviti, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj lipidov. Bolnike, zdravljene s katerimkoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Olanzapin Krka, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato vsakih 5 let.

Antiholinergično delovanje

Medtem ko je olanzapin v pogojih *in vitro* deloval antiholinergično, so klinična preizkušanja razkrila majhno incidenco s tem povezanih dogodkov. Ker je kliničnih izkušenj z olanzapinom pri bolnikih s sočasnimi drugimi boleznimi malo, svetujemo previdnost pri predpisovanju zdravila bolnikom s hipertrofijo prostate ali s paralitičnim ileusom ter z njim povezanimi stanji.

Jetрно delovanje

Pogosto so opažali prehodna asimptomatska zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz, (alaninske aminotransferaze – ALT, aspartatne aminotransferaze – AST), posebno na začetku zdravljenja. Pri bolnikih z zvišano vrednostjo ALT in/ali AST, bolnikih z znaki in simptomi okvarjenega delovanja jeter, bolnikih s stanji, povezanimi z zmanjšano rezervo v jetrnem delovanju, in pri bolnikih, ki se zdravijo s potencialno hepatotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. Bolnike, pri katerih je ugotovljen hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano jetrno okvaro), je treba prenehati zdraviti z olanzapinom.

Nevtropenija

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki imajo iz kateregakoli vzroka nizko koncentracijo levkocitov in/ali nevtrofilcev, in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo. Previdnost je prav tako potrebna pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti težave zaradi zavrtega delovanja kostnega mozga, ki so ga povzročila zdravila, toksična za kostni mozeg, pri bolnikih z zavrtim delovanjem kostnega mozga zaradi sočasne bolezni, obsevanja ali kemoterapije in pri bolnikih s hipereozinofilnimi stanji ali z mieloproliferativno boleznijo. Ob sočasnem jemanju olanzapina in valproata so pogosto poročali o nevtropeniji (gl. poglavje 4.8).

Prekinitiv zdravljenja

Redko ($\geq 0,01\%$ in $< 0,1\%$) so pri nenadni prekinitvi zdravljenja z olanzapinom poročali o akutnih simptomih, kot so znojenje, nespečnost, tresenje, občutek tesnobe, slabost ali bruhanje.

Interval QT

V kliničnih preizkušanjih so bila klinično pomembna podaljšanja intervala QTc (interval QT, popravljen po Fridericiju /Friderici QT correction, QTcF/, ≥ 500 milisekund /ms/ kadarkoli nad osnovno vrednostjo pri bolnikih z osnovno vrednostjo QTcF < 500 ms) pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, redka (od 0,1 % do 1 %) in brez pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vendar pa je potrebna previdnost, kadar olanzapin

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

predpisujemo skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Na to moramo še posebej paziti pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, srčno hipertrofijo, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

Trombembolija

Občasno ($\geq 0.1\%$ in $< 1\%$) so poročali o pojavu venske trombembolije (VTE) med zdravljenjem z olanzapinom, vendar vzročne povezave niso ugotovili. Ker pa so pri bolnikih s shizofrenijo pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za VTE, je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE (npr. imobilizacija bolnikov) ter preventivno ukrepati.

Splošno delovanje na osrednje živčevje

Zaradi primarnih učinkov olanzapina na osrednje živčevje je potrebna previdnost, kadar ga bolniki jemljejo v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in z alkoholom. Ker v pogojih *in vitro* kaže dopaminski antagonizem, lahko zmanjša učinek neposrednih in posrednih dopaminskih agonistov.

Epileptični napadi

Olanzapin dajemo previdno bolnikom, ki so imeli v preteklosti epileptične napade ali so podvrženi dejavnikom, ki bi lahko znižali prag za epileptične napade. Pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, so občasno poročali o epileptičnih napadih. Večina teh bolnikov je imela napade že v preteklosti ali pa so bili pri njih prisotni dejavniki tveganja za epileptični napad.

Tardivne diskinezije

V primerjalnih študijah, ki so trajale eno leto ali manj, so olanzapin povezovali s statistično značilno manjšo incidenco diskinezij, ki se pojavijo med zdravljenjem. Ker pa tveganje za tardivne diskinezije narašča s trajanjem zdravljenja, je treba ob simptomih ali znakih tardivne diskinezije pri bolniku, ki jemlje olanzapin, razmisliti o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila. Simptomi se lahko sčasoma poslabšajo, lahko pa se pojavijo celo po prenehanju zdravljenja.

Posturalna hipotenzija

V kliničnih preizkušanjih z olanzapinom so pri starejših bolnikih redko poročali o posturalni hipotenziji. Pri starejših od 65 let je zato priporočeno redno merjenje krvnega tlaka.

Nenadna srčna smrt

V postmarketinških poročilih so pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, poročali o primerih nenadne srčne smrti. V retrospektivni opazovalni kohortni študiji so ugotovili, da je bilo tveganje za domnevno nenadno srčno smrt pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, približno dvakrat večje kot pri bolnikih, ki niso jemali antipsihotikov. Študija je pokazala, da je bilo tveganje pri olanzapinu primerljivo s tveganjem pri atipičnih antipsihotikih, vključenih v skupno analizo.

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov. Študije na bolnikih, starih od 13 do 17 let, so pokazale različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, presnovnimi spremembami in zvišano ravnjo prolaktina (gl. poglavji 4.8 in 5.1).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije interakcij so izvajali samo pri odraslih.

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Možna medsebojna delovanja, ki vplivajo na olanzapin: Olanzapin se presnavlja z izoencimom 1A2 citokroma P450 (CYP1A2), zato lahko snovi, ki specifično povečajo ali zavirajo delovanje tega izoencima, vplivajo na farmakokinetiko olanzapina.

Povečano delovanje CYP1A2: Presnovo olanzapina lahko pospešita kajenje in karbamazepin, kar lahko povzroči znižanje koncentracije olanzapina. Ugotovili so le blago do zmerno povečanje očistka olanzapina. Klinične posledice so verjetno omejene, kljub vsemu pa je priporočeno spremljati klinično stanje in povečati odmerek olanzapina, če je potrebno (gl. poglavje 4.2).

Zaviranje CYP1A2: Fluvoksamin, ki je specifični zaviralec CYP1A2, pomembno zavira presnovo olanzapina. Po dajanju fluvoksamina je bilo srednje povečanje največje koncentracije pri nekadilkah 54-odstotno, pri kadilcih pa 77-odstotno, srednje povečanje obsega absorpcije olanzapina pa je bilo 52- oziroma 108-odstotno. Pri bolnikih, ki jemljejo fluvoksamin ali druge zaviralce CYP1A2, npr. ciprofloksacin, je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku olanzapina. Odmerek olanzapina je treba zmanjšati, če se uvede zdravljenje z zaviralcem CYP1A2.

Zmanjšana biološka uporabnost: Aktivno oglje zmanjša biološko uporabnost peroralnega olanzapina za 50 do 60 %. Zaužiti ga je treba vsaj dve uri pred olanzapinom ali vsaj dve uri po njem.

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

Zmožnost vpliva olanzapina na druga zdravila: Olanzapin lahko zmanjša učinek neposrednih in posrednih dopaminskih agonistov.

Olanzapin v pogojih *in vitro* ne zavira delovanja glavnih izoencimov citokroma P450 (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). To so potrdile tudi študije *in vivo*, v katerih niso ugotovili nobenega zaviranja presnove tricikličnih antidepresivov (ki se presnavljajo s CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ali diazepam (CYP3A4 in 2C19).

Olanzapin ni kazal interakcij ob sočasnem dajanju z litijem ali biperidenom.

Terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij valproata ni pokazalo, da bi bilo treba po uvedbi sočasnega zdravljenja z olanzapinom prilagoditi odmerek valproata.

Splošno delovanje na osrednje živčevje

Pri bolnikih, ki pijejo alkohol ali jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo depresijo osrednjega živčevja, je potrebna previdnost.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in demenco ni priporočeno sočasno jemanje olanzapina in antiparkinsonskih zdravil (gl. poglavje 4.4).

Interval QTc

Če predpisujemo olanzapin sočasno z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, je potreba previdnost (gl. poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah niso bile opravljene dovolj dobro kontrolirane študije. Bolnicam je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če med zdravljenjem z olanzapinom zanosijo ali če nameravajo zanositi. Zaradi omejenih izkušenj je predpisovanje olanzapina med nosečnostjo upravičeno samo, če je predvidena korist za plod večja od morebitnega tveganja

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Dojenje

V študiji na zdravih doječih ženskah so ugotovili, da se olanzapin izloča v materino mleko. Ocenili so, da dojenček od matere, ki je dolgotrajno jemala olanzapin, dobi 1,8 % materinega odmerka olanzapina (mg/kg). Bolnicam, ki jemljejo olanzapin, je treba odsvetovati dojenje.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso bile narejene. Olanzapin lahko povzroči zaspanost in omotičnost, zato je treba bolnike opozoriti, naj bodo previdni pri vožnji motornih vozil in pri upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Najpogosteje poročani (opažene pri $\geq 1\%$ bolnikov) neželeni učinki, povezani z uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, so bili zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, zvišane ravni prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (gl. poglavje 4.4), glikozurija, povečan apetit, omotica, akatizija, parkinsonizem, levkopenija, nevtropenija (gl. poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost, pireksija, artralgiya, zvišana alkalna fosfataza, visoka raven gama-glutamilttransferaze, visoka raven sečne kisline, visoka raven kreatin-fosfokinaze in edem.

Tabela neželenih učinkov

V naslednji tabeli so navedeni neželeni učinki, ki so jih navajali bolniki, in laboratorijske preiskave, ki so jih izvajali med kliničnimi preizkušnji. Neželeni učinki so navedeni po padajoči resnosti, njihova pogostost pa je definirana z naslednjimi opisi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
	Eozinofilija Levkopenija ¹⁰ Nevtropenija ¹⁰		Trombocitopenija ¹¹	
Bolezni imunskega sistema				
		Preobčutljivost ¹¹		
Presnovne in prehranske motnje				
Povečanje telesne mase ¹	Zvišane ravni holesterola ^{2,3}	Razvoj ali poslabšanje	Hipotermija ¹²	

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	Zvišane ravni glukoze ⁴ Zvišane ravni trigliceridov ^{2,5} Glikozurija Povečan apetit	sladkorne bolezni, občasno povezane s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4) ¹¹		
Bolezni živčevja				
Zaspanost	Omotica Akatzija ⁶ Parkinsonizem ⁶ Diskinezije ⁶	Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnih tveganja za epileptične napade ¹¹ Distonija (vključno z okulogiracijo) ¹¹ Tardivne diskinezije ¹¹ Amnezija ⁹ Disartrija Jecljanje ¹¹ Sindrom nemirnih nog ¹¹	Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) ¹² Odtegnitveni simptomi ^{7, 12}	
Srčne bolezni				
		Bradikardija Podaljšanje QT _c (glejte poglavje 4.4)	Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) ¹¹	
Žilne bolezni				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Trombembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
		Epistaksa ⁹		
Bolezni prebavil				
	Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti	Trebušna distenzija ⁹ Povečano izločanje slin ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
	Prehodna		Hepatitis (vključno	

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) ¹¹	
Bolezni kože in podkožja				
	Izpuščaj	Fotosenzitivnostne reakcije Alopecija		Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Bolezni sečil				
		Urinska inkontinenca, zastajanje urina Težave z začetkom mokrenja ¹¹		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				
				Odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk				
	Eretilna disfunkcija pri moških Zmanjšan libido pri moških in ženskah	Amenoreja Povečanje dojk Galaktoreja pri ženskah Ginekomastija/ povečanje dojk pri moških	Priapizem ¹²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	Astenija Utrujenost Oteklina Pireksija ¹⁰			
Preiskave				
Zvišane plazemske koncentracije prolaktina ⁸	Zvišana alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka raven kreatin-fosfokinaze ¹¹ Visoka raven gama-glutamilttransferaze ¹⁰ Visoka raven sečne kisline ¹⁰	Zvišan celokupni bilirubin		

¹Klinično pomembno povečanje telesne mase so opazili pri vseh izhodiščnih indeksih telesne mase

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

(ITM). Pri kratkotrajnem zdravljenju (srednje trajanje 47 dni) je bilo povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od izhodiščne telesne mase zelo pogosto (22,2 %), povečanje za $\geq 15\%$ je bilo pogosto (4,2 %) ter povečanje za $\geq 25\%$ občasno (0,8 %). Povečanje izhodiščne telesne mase za $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ in $\geq 25\%$ je bilo pri dolgotrajnem jemanju olanzapina (vsaj 48 tednov) zelo pogosto (v 64,4 %, 31,7 % in 12,3 %).

²Povprečno povečanje vrednosti lipidov na tešče (skupni holesterol, holesterol LDL in trigliceridi) je bilo večje pri bolnikih, pri katerih v izhodišču ni bila dokazana motnja v delovanju lipidov.

³Opazovano pri normalnih osnovnih vrednostih na tešče ($< 5,17$ mmol/l), ki so se zvišale na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe vrednosti skupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/l do $< 6,2$ mmol/l) na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴Opazovano pri normalnih osnovnih vrednostih na tešče ($< 5,56$ mmol/l), ki so se zvišale na visoke (≥ 7 mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe vrednosti glukoze na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ($\geq 5,56$ mmol/l do < 7 mmol/l) na visoke (≥ 7 mmol/l).

⁵Učinek so opazili pri normalnih izhodiščnih vrednostih na tešče ($< 1,69$ mmol/l), ki so se povečale na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l). Spremembe vrednosti trigliceridov na tešče z mejnih izhodiščnih vrednosti (od $\geq 1,69$ do $< 2,26$ mmol/l) na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l) so bile zelo pogoste.

⁶V kliničnih preizkušanjih je bila incidenca parkinsonizma in distonije pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, pogostejša, a se ni statistično značilno razlikovala od skupine, ki je jemala placebo. Pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, je bila incidenca parkinsonizma, akatizije in distonije manjša v primerjavi z bolniki, ki so jim odmerke haloperidola povečevali postopno. Zaradi pomanjkanja podrobnih anamnestičnih podatkov o preteklih posameznih akutnih in poznih ekstrapiramidnih motnjah gibanja trenutno ni možno sklepati, da povzroča olanzapin manj tardivnih diskinezij in/ali drugih zapoznelih ekstrapiramidnih sindromov.

⁷Pri nenadni prekinitvi zdravljenja z olanzapinom so poročali o akutnih simptomih, kot so znojenje, nespečnost, tresenje, tesnoba, slabost in bruhanje.

⁸V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do 12 tednov, so pri 30 % bolnikov z normalno začetno vrednostjo prolaktina, ki so se zdravili z olanzapinom, ugotovili zvišanje plazemske koncentracije prolaktina nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Pri večini teh bolnikov je bilo povišanje navadno blago in ni preseglo dvakratne koncentracije zgornje meje normalne vrednosti.

⁹Neželene učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah v integrirani bazi podatkov za olanzapin.

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

¹¹Neželene učinki, ugotovljeni pri spontanem poročanju v obdobju trženja s pogostostjo, določeno z uporabo integrirane baze podatkov za olanzapin.

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

Dolgotrajna izpostavljenost (najmanj 48 tednov)

Delež bolnikov s klinično značilnimi spremembami telesne mase, glukoze, skupnega holesterola ter holesterolov LDL in HDL ali trigliceridov se je sčasoma povečal. Pri odraslih bolnikih, ki so končali 9- do 12-mesečno zdravljenje, se je povečevanje povprečnih vrednosti glukoze v krvi upočasnilo po približno 6 mesecih.

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Dodatne informacije glede posebnih skupin bolnikov

V kliničnih preizkušanjih na starejših bolnikih z demenco je bilo zdravljenje z olanzapinom v primerjavi s placebom povezano z večjo smrtnostjo in pogostejšimi možganskožilnimi neželenimi dogodki (gl. poglavje 4.4). Zelo pogosta neželena učinka, povezana z jemanjem olanzapina, v tej skupini bolnikov sta bila neobičajna hoja in padci. Pogosto so opažali pljučnico, povišano telesno temperaturo, letargijo, eritem, vidne halucinacije ter inkontinenco urina.

V kliničnih preizkušanjih na bolnikih s psihozo, ki so jo izzvali z zdravili (dopaminskimi agonisti), povezana pa je bila s Parkinsonovo boleznijo, so zelo pogosto in pogosteje kot pri placebo poročali o poslabšanju simptomov Parkinsonove bolezni in o halucinacijah.

V enem kliničnem preizkušanju na bolnikih z bipolarno manijo je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo 4,1-odstotno incidenco nevtropenije. K temu bi lahko prispevale velike plazemske koncentracije valproata. Dajanje olanzapina skupaj z litijem ali valproatom je povzročilo povečano pogostost tresenja, suhih ust, povečanega apetita in povečanja telesne mase (pri > 10 % bolnikov). Pogosto (pri 1 do 10 % bolnikov) so poročali tudi o motnjah govora. Med jemanjem olanzapina v kombinaciji z litijem ali divalproksom se je izhodiščna telesna masa med akutnim zdravljenjem (do 6 tednov) pri 17,4 % bolnikov povečala za ≥ 7 %. Med dolgotrajnim zdravljenjem z olanzapinom (do 12 mesecev) za preprečevanje ponovitve bolezni pri bolnikih z bipolarno motnjo se je izhodiščna telesna masa pri 39,9 % bolnikov povečala za ≥ 7 %.

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. Posebnih kliničnih študij, v katerih bi primerjali mladostnike in odrasle, niso izvedli, so pa podatke iz preizkušanj na mladostnikih primerjali s podatki iz preizkušanj na odraslih.

Naslednja tabela vključuje neželene učinke, ki so bili pogostejši pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) kot pri odraslih bolnikih, in neželene učinke, ki so jih ugotovili samo v kratkotrajnih kliničnih preizkušanjih na mladostnikih. Iz podatkov je razvidno, da je klinično pomembno povečanje telesne mase (≥ 7 %) pogostejše pri mladostnikih kot pri odraslih. Obseg povečanja telesne mase in delež mladostnikov, pri katerih se je telesna masa klinično značilno povečala, sta bila pri dolgotrajni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) večja kot pri kratkotrajni.

Neželeni učinki so navedeni po padajoči resnosti, njihova pogostost pa je definirana z opisoma zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Presnovne in prehranske motnje Zelo pogosti: Povečanje telesne mase ¹³ , zvišane ravni trigliceridov ¹⁴ , povečan apetit Pogosti: Zvišane ravni holesterola ¹⁵
Bolezni živčevja Zelo pogosti: Sedacija (vključno s: hipersomnijo, letargijo, zaspanostjo)
Bolezni prebavil Pogosti: Suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Zelo pogosti: Zvišane ravni jetrnih aminotransferaz (ALT/AST; glejte poglavje 4.4)
Preiskave Zelo pogosti: Nizek celokupni bilirubin, visok GGT, zvišane plazemske koncentracije prolaktina ¹⁶

¹³ S kratkotrajnim zdravljenjem (srednje trajanje 22 dni) povezano povečanje telesne mase za ≥ 7 % od osnovne telesne mase (kg) je bilo zelo pogosto (40,6 %), ≥ 15 % pogosto (7,1 %) in za ≥ 25 % občasno (2,5 %). Pri dolgoročni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) jih je 89,4 % pridobilo ≥ 7 %, 55,3 % ≥ 15 % in 29,1 % ≥ 25 % od njihove osnovne telesne mase.

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

¹⁴ Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče (< 1,016 mmol/l), ki so se povešale na visoke (≥ 1,467 mmol/l) in spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih vrednosti (≥ 1,016 mmol/l - < 1,467 mmol/l) na visoke (≥ 1,467 mmol/l).

¹⁵ Pogosto so opazovali spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z normalnih osnovnih vrednosti (< 4,39 mmol/l), ki so se povešale na visoke (≥ 5,17 mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti (≥ 4,39 mmol/l - < 5,17 mmol/l) na visoke (≥ 5,17 mmol/l).

¹⁶ O zvišanih plazemskih koncentracijah prolaktina so poročali pri 47,4 % mladostnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: 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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Zelo pogosti simptomi pri prevelikem odmerjanju (incidenca > 10 %) vključujejo tahikardijo, vznemirjenost/nasilnost, dizartrijo, različne ekstrapiramidne simptome in motnje zavesti v razponu od sedacije do kome.

Druge zdravstveno pomembne posledice prevelikega odmerjanja vključujejo delirij, konvulzije, komo, možen nevroleptični maligni sindrom, depresijo dihanja, aspiracijo, hipertenzijo ali hipotenzijo, motnje srčnega ritma (< 2 % primerov prevelikega odmerjanja) in kardiopulmonalni zastoj. Poročali so o smrtnih izidih po akutnih prevelikih odmerjanjih tako majhnih odmerkov, kot je 450 mg, vendar so poročali tudi o preživetju po akutnem prevelikem odmerjanju z odmerkom 2 g peroralnega olanzapina.

Ravnanje

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Izzivanje bruhanja ni priporočeno. Lahko so indicirani standardni postopki za zdravljenje prevelikega odmerka (tj. izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja). Izkazalo se je, da se ob sočasnem jemanju aktivnega oglja peroralna biološka uporabnost olanzapina zmanjša za 50 do 60 %.

Glede na klinično sliko je treba uvesti simptomatsko zdravljenje hipotenzije in cirkulatorne odpovedi ter podpreti dihanje in spremljati delovanje vitalnih organov. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z betaagonističnim delovanjem, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih aritmij je nujno spremljati delovanje srčno-žilnega sistema. S skrbnim zdravstvenim nadzorovanjem in opazovanjem je treba nadaljevati, dokler si bolnik ne opomore.

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Farmakodinamični učinki

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

V predkliničnih študijah z olanzapinom se je pokazal razpon afinitete do receptorjev (K_i ; <100 nM) za serotonin ($5\text{-HT}_{2A/2C}$, 5-HT_3 , 5-HT_6) in dopamin (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), do holinergičnih muskarinskih receptorjev (M_1 - M_5), adrenergičnih receptorjev α_1 in histaminskih receptorjev H_1 . Vedenjske študije na živalih so kazale na 5-HT , dopaminski in holinergični antagonizem v skladu s profilom vezave na receptorje. V pogojih *in vitro* je olanzapin pokazal večjo afiniteto za serotoninске receptorje 5-HT_2 kot za dopaminske receptorje D_2 , v modelih *in vivo* pa večjo aktivnost 5-HT_2 kot D_2 . Elektrofiziološke študije so pokazale, da je olanzapin selektivno zmanjšal proženje mezolimbicnih (A10) dopaminergičnih nevronov, medtem ko je imel majhen učinek na striatne (A9) poti, vpletene v motorično delovanje. Olanzapin je zmanjšal pogojni umaknitveni odziv. Gre za test, ki pokaže antipsihotično delovanje pri manjših odmerkih od tistih, ki povzročijo katalepsijo, tj. učinek, ki kaže na motorične neželene učinke. Za razliko od nekaterih drugih antipsihotikov olanzapin poveča odzivanje v "anksiolitičnem" testu.

Pri pozitronski emisijski tomografiji (PET) s posameznim peroralnim odmerkom (10 mg) pri zdravih prostovoljcih je olanzapin povzročil večjo zasedenost receptorjev 5-HT_{2A} kot dopaminskih receptorjev D_2 . Slikovna študija SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) je pri bolnikih s shizofrenijo razkrila, da je bila zasedenost striatnih receptorjev D_2 pri bolnikih, ki so se odzivali na olanzapin, manjša kot pri bolnikih, ki so se odzivali na nekatere druge antipsihotike in na risperidon, medtem ko je bila primerljiva z bolniki, ki so se odzivali na klopazapin.

Klinična učinkovitost

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preizkušanjih na več kot 2900 bolnikih s shizofrenijo, ki so imeli tako pozitivne kot negativne simptome, je olanzapin statistično značilno izboljšal negativne in tudi pozitivne simptome.

V dvojno slepi primerjalni študiji shizofrenije ter shizoafektivnih in sorodnih motenj, v kateri je sodelovalo več držav in skupaj 1481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih depresivnih simptomov (izhodiščna srednja vrednost 16,6 na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije), je prospektivna sekundarna analiza spremembe od izhodiščne do končne ocene razpoloženja pokazala statistično značilno izboljšanje ($p = 0,001$) v korist olanzapina (-6) v primerjavi s haloperidolom (-3,1).

Pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje je olanzapin v treh tednih veliko bolj učinkovito zmanjšal jakost maničnih simptomov kot placebo in seminatrijev valproat (divalproeks). Odstotek bolnikov, zdravljenih z olanzapinom v simptomatski remisiji manije in depresije, je bil po 6 in 12 tednih primerljiv z odstotkom bolnikov, ki so se zdravili s haloperidolom. V študiji, v kateri so vsaj dva tedna spremljali sočasno zdravljenje bolnikov z litijem ali valproatom, je dodatek 10 mg olanzapina bolj zmanjšal jakost simptomov manije po 6 tednih kot pri monoterapiji z litijem ali valproatom.

V 12-mesečni študiji o ponovitvi bolezni pri bolnikih z manično epizodo, ki so z zdravljenjem z olanzapinom dosegli remisijo, nato pa so jim naključno predpisali jemanje olanzapin ali placebo, je bil

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

olanzapin ob primarni končni točki ponovitve bipolarne motnje statistično značilno boljši od placeba. Statistično značilno prednost pred placebom je dosegel tudi pri preprečevanju ponovnega pojava manije ali depresije.

V drugi 12-mesečni študiji o preprečevanju ponovitve bolezni pri bolnikih z manično epizodo, ki so z zdravljenjem s kombinacijo olanzapina in litija dosegli remisijo, nato pa so jim naključno predpisali samo olanzapin ali samo litij, je bil olanzapin ob primarni končni točki ponovitve bipolarne motnje primerljiv z litijem (olanzapin 30 %, litij 38,3 %; $p = 0,055$).

V 18-mesečni študiji o sočasnem zdravljenju bolnikov z manično ali mešano epizodo, stabiliziranih z olanzapinom in s stabilizatorjem razpoloženja (litijem ali valproatom), dolgotrajno sočasno zdravljenje z olanzapinom in litijem ali valproatom pri odlogu ponovnega pojava bipolarne motnje, določene po sindromnih (diagnostičnih) merilih, ni bilo statistično značilno bolj ugodno od zdravljenja samo z litijem ali samo z valproatom.

Pediatrična populacija

Nadzorovani podatki o učinkovitosti pri mladostnikih (starih 13 do 17 let) so omejeni na kratkoročne študije pri shizofreniji (6 tednov) in maniji povezani z bipolarno I motnjo (3 tedni), ki vključujejo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmerek, ki so ga začeli z 2,5 mg in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki povečali signifikantno več telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Nadzorovanih podatkov o vzdrževalnem učinku ali podatkov 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 peroralnem dajanju dobro absorbira, maksimalno plazemsko koncentracijo pa doseže v 5 do 8 urah. Hrana na absorpcijo ne vpliva. Absolutna peroralna biološka uporabnost glede na intravensko dajanje ni bila določena.

Porazdelitev

Vezava olanzapina na plazemske beljakovine je bila okoli 93-odstotna, razpon koncentracije pa od približno 7 do približno 1000 ng/ml. Olanzapin se veže predvsem na albumin in kisli glikoprotein alfa₁.

Biotransformacija

V jetrih se presnavlja s konjugacijo in oksidacijo. V krvi je glavni presnovek 10-N-glukuronid, ki ne prehaja skozi krvnomožgansko pregrado. Citokroma P450 CYP1A2 in P450 CYP2D6 prispevata k tvorbi N-demetilnih in 2-hidroksimetilnih presnovkov. V študijah na živalih so bili presnovki *in vivo* pomembno manj farmakološko aktivni kot olanzapin. Prevladujočo farmakološko aktivnost povzroča olanzapin.

Izločanje

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

Pri zdravih starejših osebah (65 let in več) je bil v primerjavi z mlajšimi osebami srednji razpolovni čas izločanja podaljšan (51,8 v primerjavi s 33,8 ure), očistek pa zmanjšan (17,5 v primerjavi z 18,2 l/h). Farmakokinetična variabilnost, opažena pri starejših, je v okvirih razpona za mlajše. Pri 44 bolnikih s shizofrenijo, starejših od 65 let, odmerjanje od 5 do 20 mg/dan ni pokazalo razlike v profilu

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

neželenih učinkov.

Pri ženskah v primerjavi z moškimi je bil srednji razpolovni čas izločanja nekoliko podaljšan (36,7 v primerjavi z 32,3 ure), očistek pa zmanjšan (18,9 v primerjavi s 27,3 l/h). Vendar je olanzapin (5 do 20 mg) pokazal primerljiv profil varnosti tako pri bolnicah (n = 467) kot pri bolnikih (n = 869).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem (kreatininski očistek < 10 ml/min) v primerjavi z zdravimi osebami ni bilo značilne razlike v srednjem razpolovnem času izločanja (37,7 v primerjavi z 32,4 ure) ali v očistku (21,2 v primerjavi s 25,0 l/h). Študija ravnovesja snovi je pokazala, da se približno 57 % radioaktivno označenega olanzapina pojavi v urinu, predvsem v obliki presnovkov.

Jetрна okvara

Majhna študija učinka okvarjene funkcije jeter pri 6 preiskovancih s klinično značilno cirozo (Childs Pugh klasifikacija A (n = 5) in B (n = 1)) je pokazala majhen učinek na farmakokinetiko peroralno apliciranega olanzapina (2,5 - 7,5 mg enojni odmerki): osebe z blago do zmerno jetrno okvaro so imele nekoliko povišan sistemski očistek in hitrejši razpolovni čas izločanja v primerjavi s preiskovanci brez jetrne okvare (n = 3). Med osebami s cirozo (4/6, 67%) je bilo več kadilcev kot med osebami brez jetrne okvare (0/3, 0%).

Kadilci

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

Plazemski očistek olanzapina je bil manjši pri starejših v primerjavi z mlajšimi, pri ženskah v primerjavi z moškimi in pri nekadilcih v primerjavi s kadilci. Vendar pa je vpliv starosti, spola ali kajenja na očistek in razpolovni čas olanzapina majhen v primerjavi s povprečno variabilnostjo med posamezniki.

Študija, v kateri so sodelovali belci, Japonci in Kitajci, ni pokazala razlik v farmakokinetičnih parametrih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika olanzapina je bila pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) podobna kot pri odraslih. V kliničnih študijah so bili mladostniki povprečno za 27 % bolj izpostavljeni. Pri mladostnikih je bila povprečna telesna masa manjša, manj mladostnikov je bilo kadilcev. Možno je, da taki dejavniki vplivajo na večjo povprečno izpostavljenost, ki so jo opazili pri mladostnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost (toksičnost po enkratnem odmerku)

Pri glodavcih so se po peroralnem dajanju pojavili znaki toksičnosti, značilni za močne antipsihotične spojine: hipoaktivnost, koma, tresenje, klonični krči, slinjenje in zmanjšano pridobivanje telesne mase. Srednji letalni odmerki so bili približno 210 mg/kg za miši in 175 mg/kg za podgane. Psi so prenesli enkratne peroralne odmerke do 100 mg/kg. Klinični znaki so vključevali sedacijo, ataksijo, tresenje, zvišano srčno frekvenco, težko dihanje, miozo in izgubo apetita. Pri opicah so enkratni peroralni odmerki do 100 mg/kg povzročili oslabelelost, večji odmerki pa moteno zavest.

Toksičnost po večkratnem odmerjanju

V študijah, ki so pri miših trajale do tri mesece, pri podganah in psih pa do eno leto, so prevladovali depresija osrednjega živčevja, antiholinergični učinki in periferne hematološke motnje. Za depresijo osrednjega živčevja se je razvila toleranca. Po jemanju velikih odmerkov se je zmanjšala rast. Reverzibilni učinki zaradi povečane koncentracije prolaktina so pri podganah povzročili zmanjšanje

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

mase jajčnikov in maternice ter morfološke spremembe v epiteliju nožnice in mlečni žlezi.

Hematološka toksičnost

Pri vsaki preizkušani vrsti živali so odkrili učinke na hematološke parametre, tudi od velikosti odmerka odvisno zmanjšanje koncentracije levkocitov v krvi pri miših in nespecifično zmanjšanje koncentracije levkocitov v krvi pri podganah, vendar pa niso našli dokazov o citotoksičnosti za kostni mozeg. Pri nekaj psih, ki so jim dajali 8 ali 10 mg/kg na dan (celotna izpostavljenost olanzapinu [AUC] je bila 12- do 15-krat večja kot pri človeku, ki dobi 12-miligramski odmerek), se je razvila reverzibilna nevtropenija, trombocitopenija ali anemija. Pri psih s citopenijo ni bilo neželenih učinkov na progenitorne in proliferirajoče celice v kostnem mozgu.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Olanzapin ni povzročal teratogenih učinkov. Sedacija je vplivala na uspešnost parjenja podganjih samcev. Odmerki po 1,1 mg/kg (tj. 3-kratni največji odmerek za človeka) so vplivali na estrusne cikle, odmerki po 3 mg/kg (tj. 9-kratni največji odmerek za človeka) pa so pri podganah vplivali na razmnoževanje. Pri potomcih podgan, ki so dobivale olanzapin, so opazili zastoje v razvoju zarodka in prehodna zmanjšana aktivnost potomcev.

Mutagenost

Standardni testi, med katerimi so bili tudi testi mutiranja bakterij ter testi *in vitro* in *in vivo* na sesalcih, niso potrdili mutagenosti in klastogenosti olanzapina.

Kancerogenost

Študije, v katerih so mišim in podganam peroralno dajali olanzapin, niso potrdile kancerogenosti olanzapina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
uprašena celuloza
predgelirani škrob
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pretisni omot (Al/OPA/Al/PVC): 7 (samo 10 mg tablete), 14, 28, 35, 56 ali 70 tablet v škatli.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Olanzapin Krka 2,5 mg tablete

H/08/01157/027 – škatla s 14 tabletami

H/08/01157/026 – škatla z 28 tabletami

H/08/01157/028 – škatla s 35 tabletami

H/08/01157/029 – škatla s 56 tabletami

H/08/01157/030 – škatla s 70 tabletami

Olanzapin Krka 5 mg tablete

H/08/01157/032 – škatla s 14 tabletami

H/08/01157/031 – škatla z 28 tabletami

H/08/01157/033 – škatla s 35 tabletami

H/08/01157/034 – škatla s 56 tabletami

H/08/01157/035 – škatla s 70 tabletami

Olanzapin Krka 7,5 mg tablete

H/08/01157/037 – škatla s 14 tabletami

H/08/01157/036 – škatla z 28 tabletami

H/08/01157/038 – škatla s 35 tabletami

H/08/01157/039 – škatla s 56 tabletami

H/08/01157/040 – škatla s 70 tabletami

Olanzapin Krka 10 mg tablete

H/08/01157/042 – škatla s 7 tabletami

H/08/01157/043 – škatla s 14 tabletami

H/08/01157/041 – škatla z 28 tabletami

H/08/01157/044 – škatla s 35 tabletami

H/08/01157/045 – škatla s 56 tabletami

H/08/01157/046 – škatla s 70 tabletami

Olanzapin Krka 15 mg tablete

H/08/01157/048 – škatla s 14 tabletami

H/08/01157/047 – škatla z 28 tabletami

H/08/01157/049 – škatla s 35 tabletami

H/08/01157/050 – škatla s 56 tabletami

H/08/01157/051 – škatla s 70 tabletami

1.3.1	Olanzapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Olanzapin Krka 20 mg tablete

H/08/01157/053 – škatla s 14 tabletami

H/08/01157/052 – škatla z 28 tabletami

H/08/01157/054 – škatla s 35 tabletami

H/08/01157/055 – škatla s 56 tabletami

H/08/01157/056 – škatla s 70 tabletami

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 3. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 12. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 4. 2020