

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Arkolamyl 5 mg orodisperzibilne tablete
Arkolamyl 10 mg orodisperzibilne tablete
Arkolamyl 15 mg orodisperzibilne tablete
Arkolamyl 20 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5 mg olanzapina.
Pomožna snov:
ena orodisperzibilna tableta vsebuje 57,60 mg laktoze.

10 mg:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg olanzapina.
Pomožna snov:
ena orodisperzibilna tableta vsebuje 115,10 mg laktoze.

15 mg:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg olanzapina.
Pomožna snov:
ena orodisperzibilna tableta vsebuje 172,70 mg laktoze.

20 mg:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 20 mg olanzapina.
Pomožna snov:
ena orodisperzibilna tableta vsebuje 230,30 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

5 mg orodisperzibilna tableta:

Okrogla, bikonveksna rumena tableta s premerom 6 mm ± 0,1 mm in debeline 2,6 mm ± 0,2 mm.

10 mg orodisperzibilna tableta:

Okrogla, ploščata, rumena tableta s premerom 8,2 mm ± 0,1 mm in debeline 2,4 mm ± 0,2 mm.

15 mg orodisperzibilna tableta:

Okrogla, bikonveksna rumena tableta s premerom 10,0 mm ± 0,1 mm in debeline 3,1 mm ± 0,2 mm.

20 mg orodisperzibilna tableta:

Okrogla, ploščata, rumena tableta s premerom 11,2 mm ± 0,1 mm in debeline 2,7 mm ± 0,2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za zdravljenje shizofrenije.

Olanzapin je učinkovit za vzdrževanje kliničnega izboljšanja pri nadaljevanju zdravljenja bolnikov, ki so pokazali začetni odziv na terapijo.

Olanzapin je indiciran za zdravljenje zmerne do težke manične epizode.

Pri bolnikih v manični epizodi, ki so se odzvali na zdravljenje z olanzapinom, je olanzapin indiciran za preprečevanje ponovnega pojava bolezni pri bolnikih z bipolarno motnjo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

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

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

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

Med zdravljenjem shizofrenije, manične epizode in preprečevanjem ponovnega pojava bipolarne motnje se lahko dnevni odmerek na podlagi individualnega kliničnega stanja kasneje prilagodi v razponu od 5 do 20 mg na dan. Zvišanje odmerka na več kot priporočeni začetni odmerek je priporočljivo le po ustrezni ponovni klinični oceni, odmerki naj se v splošnem višajo po preteku vsaj 24-urnega časovnega intervala. Olanzapin se lahko daje ne glede na obroke, ker hrana ne vpliva na absorpcijo. Ob ukinitvi olanzapina je treba pretehtati postopno zniževanje odmerka.

Orodisperzibilno tableto Arkolamyl je treba dati v usta, kjer se hitro raztopi v slini, tako da jo je mogoče zlahka pogoltniti. Nepoškodovano orodisperzibilno tableto je iz ust težko odstraniti. Ker je krhka, jo je treba dati v usta takoj, ko bolnik odpre pretisni omot. Druga možnost je, da bolnik tableto tik pred uporabo raztopi v polnem kozarcu vode ali v drugi ustrezni pijači (pomarančnem soku, jabolčnem soku, mleku ali kavi).

Arkolamyl orodisperzibilna tableta je bioekvivalentna obloženim tabletam olanzapina ter ima podobno hitrost in obseg absorpcije. Odmerjanje je enako, prav tako pogostnost jemanja. Arkolamyl orodisperzibilne tablete se lahko uporablja kot alternativo obloženim tabletam olanzapina.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov glede varnosti in učinkovitosti, uporabe olanzapina ne priporočamo pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let. V kratkotrajnih študijah pri bolnikih mladostnikih so poročali o večjem obsegu povečanja telesne mase, spremembah vrednosti lipidov in prolaktina, kot v študijah pri odraslih bolnikih (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Starejši

Nižji začetni odmerek (5 mg na dan) se rutinsko ne priporoča, vendar ga je treba upoštevati pri bolnikih, starih 65 let in več, kadar to upravičujejo klinični dejavniki (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic in/ali jeter

Pri teh bolnikih je treba upoštevati nižji začetni odmerek (5 mg). V primerih zmerno okvarjenega delovanja jeter (ciroza, Child-Pugh razreda A ali B) mora biti začetni odmerek 5 mg in se lahko zvišuje le previdno.

Spol

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za bolnice ni treba rutinsko spreminjati glede na bolnike.

Kadilci

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za nekadilce ni treba rutinsko spreminjati glede na kadilce.

Ob prisotnosti več kot enega dejavnika, ki bi lahko prispeval k počasnejši presnovi (ženski spol, starostnik, nekadilec), je treba pretehtati znižanje začetnega odmerka. Višanje odmerka, kadar je to indicirano, naj bo pri takih bolnikih previdno.

Če je treba odmerek povečevati po 2,5 mg, je treba uporabiti obložene tablete z olanzapinom .

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Bolniki z ugotovljenim tveganjem za pojav glavkoma z ozkim zakotjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Psihoza povezana z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni odobren za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami ter ni priporočljiv za uporabo pri teh skupinah bolnikov zaradi povečane umrljivosti in tveganja za možganskožilne dogodke. V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom (ki so trajala 6-12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), je bilo 2-kratno povečanje umrljivosti pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja umrljivost ni bila povezana z odmerkom olanzapina (povprečni dnevni odmerek 4,4 mg) ali trajanjem zdravljenja. Dejavniki tveganja, ki lahko povzročijo večjo dovzetnost te skupine bolnikov za povečano umrljivost, vključujejo starost > 65 let, težave s požiranjem, sedacijo, nezadostno prehrano ali dehidracijo, obolenja pljuč (npr. pljučnica, z aspiracijo ali brez nje), ali sočasno uporabo benzodiazepinov. Vendar je bila umrljivost, neodvisna od omenjenih dejavnikov tveganja, večja pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom, kot pri bolnikih zdravljenih s placebom.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o možganskožilnih neželenih dogodkih (*cerebrovascular adverse events* - CVAE, npr. o možganski kapi, tranzitorni ishemični ataki), vključno s smrtnimi izidi. Pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, je bila 3-krat večja pojavnost CVAE v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (1,3 % v primerjavi z 0,4 %). Vsi bolniki, ki so prejeli olanzapin ali placebo in so doživeli možganskožilni dogodek, so imeli prej obstoječe dejavnike tveganja. Starost > 75 let in vaskularna/mešana demenca sta bili določeni kot dejavnika, ki prispevata k tveganju za CVAE v povezavi z zdravljenjem z olanzapinom. V teh preskušanjih niso ugotavljali učinkovitosti olanzapina.

Parkinsonova bolezen

Uporaba olanzapina pri zdravljenju psihoze, povezane z dopaminskimi agonisti, pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ni priporočljiva. V kliničnih preskušanjih so o poslabšanju parkinsonske simptomatike in halucinacijah poročali zelo pogosto in pogosteje kot pri placebo (glejte poglavje 4.8), olanzapin pa ni bil bolj učinkovit kot placebo pri zdravljenju psihotičnih simptomov. V teh preskušanjih je bilo potrebno, da se je zdravstveno stanje bolnikov najprej ustalilo ob prejemanju najnižjega učinkovitega odmerka antiparkinsonskih zdravil (dopaminskih agonistov) ter da so ves čas študije prejeli ista antiparkinsonska zdravila v enakih odmerkih. Začetni odmerek olanzapina je bil 2,5 mg na dan in nato postopoma zviševan do najvišjega odmerka 15 mg na dan na podlagi presoje preiskovalca.

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

NMS je potencialno življenje ogrožajoče stanje, povezano z antipsihotiki. Poročali so tudi o redkih primerih NMS v povezavi z olanzapinom. Klinične manifestacije NMS so povišana telesna temperatura, okorelost mišic, motnje zavesti in znaki avtonomne nestabilnosti (nepravilen srčni utrip ali neurejen krvni tlak, tahikardija, prekomerno znojenje in motnje srčnega ritma). Dodatni znaki lahko vključujejo zvišano kreatin fosfokinazo, mioglobinurijo (rabdmioliza) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo povišano telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba prekiniti zdravljenje z vsemi antipsihotiki, vključno z olanzapinom.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Redko so poročali o hiperglikemiji in/ali razvoju ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno povezanih s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj primeri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih primerih so poročali o predhodnem povečanju telesne mase, kar bi lahko bil dejavnik tveganja. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje skladno z znanimi priporočili za zdravljenje z antipsihotiki. Bolnike, zdravljene s katerikoli antipsihotikom, vključno z olanzapinom, je treba opazovati pojav morebitnih znakov in simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja za sladkorno bolezen glede poslabšanja nadzora vrednosti glukoze. Redno moramo spremljati telesno maso.

Spremembe vrednosti lipidov

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom opažali neželene spremembe vrednosti lipidov (glejte poglavje 4.8). Na spremembe vrednosti lipidov se je potrebno odzvati kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in pri bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj vrednosti lipidov. Bolnikom, zdravljenim s katerikoli antipsihotikom, vključno z olanzapinom, moramo redno spremljati vrednosti lipidov, skladno z znanimi priporočili za zdravljenje z antipsihotiki.

Antiholinergično delovanje

Medtem ko je olanzapin pokazal antiholinergično delovanje v pogojih *in vitro*, so izkušnje iz kliničnih preskušanj razkrile majhno pojavnost s tem povezanih dogodkov. Ker so klinične izkušnje z olanzapinom pri bolnikih s sočasnimi pridruženimi boleznimi omejene, se priporoča previdnost pri predpisovanju zdravila bolnikom s hipertrofijo prostate ali paralitičnim ileusom in z njima povezanimi stanji.

Delovanje jeter

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatska zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz, ALT, AST, posebno na začetku zdravljenja. Pri bolnikih s zvišano vrednostjo ALT in/ali AST, bolnikih z znaki in simptomi okvarjenega delovanja jeter, bolnikih s prej obstoječimi stanji, povezanimi z omejeno jetrno funkcionalno rezervo, in pri bolnikih, ki se zdravijo s potencialno hepatotoksičnimi zdravili, sta potrebni previdnost in spremljanje vrednosti. V primerih, kjer je ugotovljen hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter), je treba zdravljenje z olanzapinom prekiniti.

Nevtropenija

Potrebna je previdnost pri bolnikih, ki imajo iz kateregakoli vzroka nizko število levkocitov in/ali nevtrofilcev, in pri bolnikih, ki prejema zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo; v

primeru anamneze depresije kostnega mozga oz. toksičnih učinkovin na kostni mozeg zaradi zdravil, pri bolnikih z depresijo kostnega mozga zaradi sočasne bolezni, obsevanja ali kemoterapije ter pri bolnikih s hipereozinofilnimi stanji ali mieloproliferativno boleznijo. Ob sočasni uporabi olanzapina in valproata so pogosto poročali o nevtropeniji (glejte poglavje 4.8).

Prekinitev zdravljenja

Zelo redko (< 0,01 %) so ob nenadni prekinitvi zdravljenja z olanzapinom poročali o akutnih simptomih, kot so znojenje, nespečnost, tresenje, občutek tesnobe, navzea ali bruhanje.

QT interval

V kliničnih preskušanjih so bila klinično pomembna podaljšanja QTc (QT korekcija Fridericia [QTcF] \geq 500 milisekund [msek] kadarkoli nad osnovno vrednostjo pri bolnikih z osnovno vrednostjo QTcF < 500 msek) pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, redka (od 0,1 % do 1 %), brez značilnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vendar pa je kot pri drugih antipsihotikih potrebna previdnost, kadar predpisujemo olanzapin skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo QTc interval, posebno pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT intervala, kongestivnim popuščanjem srca, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

Trombembolija

Med zdravljenjem z antipsihotičnimi zdravili so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Zelo redko (< 0,01 %) so poročali o občasni povezavi med zdravljenjem z olanzapinom in vensko tromboembolijo. Vzročne povezave med pojavnostjo venske tromboembolije in zdravljenjem z olanzapinom niso ugotovili. Vendar, ker imajo bolniki s shizofrenijo, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba pred in med zdravljenjem z olanzapinom ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE, kot npr. imobilizacija bolnikov ter izvesti preventivne ukrepe.

Splošno delovanje na osrednje živčevje

Glede na primarne učinke olanzapina na osrednje živčevje je potrebna previdnost, kadar se ga jemlje v kombinaciji z drugimi osrednje delujočimi zdravili in alkoholom. Ker v pogojih *in vitro* kaže dopaminski antagonizem, olanzapin lahko nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

Epileptični napadi

Olanzapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade ali so podvrženi dejavnikom, ki bi lahko znižali prag za epileptične napade. Pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, so redko poročali o epileptičnih napadih. V večini teh primerov so o teh napadih poročali že v preteklosti ali pa so bili 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 pojavnostjo diskinezij, ki se pojavijo ob zdravljenju. Vendar pa tveganje za tardivne diskinezije narašča s trajanjem zdravljenja in je zato ob pojavu znakov ali simptomov tardivnih diskinezij pri bolniku, ki prejema olanzapin, treba razmisliti o znižanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja. Ti simptomi se lahko s časom poslabšajo ali se pojavijo celo po ukinitvi zdravljenja.

Posturalna hipotenzija

V kliničnih preskušanjih olanzapina so pri starejših redko poročali o posturalni hipotenziji. Kot pri drugih antipsihotikih je pri bolnikih, starejših od 65 let priporočeno redno merjenje krvnega tlaka.

Nenadna srčna smrt

V poročilih o olanzapinu v obdobju trženja, so bili pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin, opisani primeri nenadne srčne smrti. V retrospektivni opazovalni kohortni študiji je bilo tveganje za pojav domnevne nenadne srčne smrti med bolniki, ki so prejeli olanzapin, približno dvakrat večje kot med bolniki, ki niso

prejemali antipsihotikov. V tej študiji je bilo tveganje ob zdravljenju z olanzapinom primerljivo tveganju ob uporabi atipičnih antipsihotikov, vključenih v kumulativno analizo.

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov. Študije pri bolnikih, starih od 13 do 17 let kažejo na različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami v kazalcih presnove in zvišanih vrednostih prolaktina. Dolgoročnih posledic, povezanih s temi učinki niso preučevali, zato ostajajo neznani (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Laktoza

Arkolamyl orodisperzibilne tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pediatrična populacija

Študije interakcij so izvajali samo pri odraslih.

Možna medsebojna delovanja, ki vplivajo na olanzapin

Ker se olanzapin presnavlja s CYP1A2, utegnejo snovi, ki lahko specifično inducirajo ali inhibirajo ta izoencim, vplivati na farmakokinetiko olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Presnovo olanzapina lahko pospešita kajenje in karbamazepin, kar lahko povzroči znižane koncentracije olanzapina. Opazali so le blago do zmerno povečanje očistka olanzapina. Klinične posledice so verjetno omejene, vendar je priporočeno spremljanje kliničnega stanja in zvišanje odmerka olanzapina, če je potrebno (glejte poglavje 4.2).

Zaviranje CYP1A2

Fluvoksamin, specifični zaviralec CYP1A2, je pokazal pomembno zaviranje presnove olanzapina. Srednje zvišanje C_{max} olanzapina po dajanju fluvoksamina je bilo 54 % pri ženskah nekadilkah in 77 % pri moških kadilcih. Srednje povečanje AUC olanzapina je bilo 52 % oziroma 108 %. Pri bolnikih, ki prejemajo fluvoksamin ali kake druge zaviralce CYP1A2, kot je ciprofloksacin, je treba pretehtati nižji začetni odmerek olanzapina. Upoštevati je treba znižanje odmerka olanzapina, če se uvede zdravljenje z zaviralcem CYP1A2.

Zmanjšana biološka uporabnost

Aktivno oglje zmanjša biološko uporabnost peroralnega olanzapina za 50 do 60 % in ga je treba zaužiti vsaj 2 uri pred olanzapinom ali vsaj dve uri po njem.

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

Zmožnost vplivanja olanzapina na druga zdravila

Olanzapin lahko zavira učinke direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

Olanzapin ne zavira glavnih izoencimov CYP450 v pogojih *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ni pričakovati kakega posebnega medsebojnega delovanja, kar je bilo potrjeno s študijami *in vivo*, kjer niso opazili nobenega zaviranja presnove naslednjih učinkovin: tricikličnih antidepressivov (ki predstavljajo predvsem pot CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ali diazepama (CYP3A4 in 2C19).

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

Terapevtsko spremljanje plazemskih vrednosti valproata ni pokazalo, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka valproata po uvedbi sočasnega zdravljenja z olanzapinom.

Splošno delovanje na osrednje živčevje

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

Sočasna uporaba olanzapina z antiparkinsonskimi zdravili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in demenco ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

QTc interval

Potrebna je previdnost, če dajemo olanzapin sočasno z zdravili za katera je znano, da podaljšujejo QTc interval (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zadostnih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah ni. Bolnicam je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali nameravajo zanositi med zdravljenjem z olanzapinom. Ker so izkušnje pri človeku omejene, naj se olanzapin v nosečnosti uporablja samo, če možna korist odtehta možno tveganje za plod.

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Arkolamyl), lahko po porodu pride do pojavnosti neželenih učinkov, ki vključujejo ekstrapiramidne in/ali odtegnitvene simptome in se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje. Poročali so o vznemirjenosti, hipertoniji, hipotoniji, tresenju, zaspanosti, dihalni stiski ali motnjah hranjenja. Zato je potrebno novorojenčke skrbno spremljati.

Dojenje

V študiji pri doječih zdravih ženskah se je olanzapin izločal v materino mleko. Srednjo izpostavljenost dojenčka (mg/kg) v stanju dinamičnega ravnovesja so ocenili na 1,8 % materinega odmerka olanzapina (mg/kg). Če jemljejo olanzapin, se bolnicam dojenje dojenčka odsvetuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Ker olanzapin lahko povzroči zaspanost in omotičnost, je treba bolnike opozoriti na previdnost glede upravljanja s stroji, vključno z motornimi vozili.

4.8 Neželeni učinki

Odrasli

Najpogosteje poročani (opaženi pri ≥ 1 % bolnikov) neželeni učinki, povezani z uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, so bili zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, zvišane ravni prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (glejte poglavje 4.4), glikozurija, povečan apetit, omotica, akatizija, parkinsonizem (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost in edem.

Naslednja tabela našteva neželene učinke in laboratorijske preiskave, ki so jih opazili iz spontanega poročanja in kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1-100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

| Organski sistem | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Ni znano |
|--|-------------------------------------|---|---|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | Eozinofilija | Levkopenija Nevtropenija | Trombocitopenija |
| Bolezni imunskega sistema | | | | Alergijska reakcija |
| Presnovne in prehranske motnje | Povečanje telesne mase ¹ | Zvišane vrednosti holesterola ^{2,3} Zvišane vrednosti glukoze ⁴ Zvišane vrednosti trigliceridov ^{2,5} Glikozurija Povečan apetit | | Razvoj ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno povezane s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4) Hipotermija |
| Bolezni živčevja | Zaspanost | Omotica Akatizija ⁶ Parkinsonizem ⁶ Diskinezije ⁶ | | Epileptični napadi, pri katerih so jih bolniki v večini primerov imeli že pred tem ali pa so poročali o dejavnih tveganja za pojav epileptičnih napadov Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) Distonija (vključno z okulogiracijo) Tardivne diskinezije Odtegnitveni simptomi ⁷ |
| Srčne bolezni | | | Bradikardija Podaljšanje QT _c (glejte poglavje 4.4) | Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) |
| Žilne bolezni | | Ortostatska hipotenzija | | Med zdravljenjem z antipsihotiki, so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze |
| Bolezni prebavil | | Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti | | Pankreatitis |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | | Prehodno asimptomatsko zvišanje vrednosti jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4) | | Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) |
| Bolezni kože in podkožja | | Izpuščaj | Fotosenzitivnostne reakcije Alopecija | |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema | | | | Rabdomioliza |

| | | | | |
|--|---|--------------------------------|---|---|
| in vezivnega tkiva | | | | |
| Bolezni sečil | | | Inkontinenca urina | Težave z začetkom mokrenja |
| Nosečnost, poporodna in perinatalna stanja | | | | Odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih (glej 4.6) |
| Motnje reprodukcije in dojk | | | | Priapizem |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | Astenija Utrujenost Edem | | |
| Preiskave | Zvišane plazemske vrednosti prolaktina ⁸ | | Zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze Zvišane vrednosti celokupnega bilirubina | Zvišane vrednosti alkalne fosfataze |

¹Klinično značilno zvečanje telesne mase so opazili preko celotne osnove kategorij Indeksa telesne mase (BMI, Body Mass Index). S kratkoročnim zdravljenjem (srednje trajanje 47 dni) povezano zvečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od osnovne telesne mase je bilo zelo pogosto (22,2 %), $\geq 15\%$ pogosto (4,2 %) in $\geq 25\%$ občasno (0,8 %). Zvečanje osnovne telesne mase za $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ in $\geq 25\%$ se je pri dolgoročni izpostavljenosti bolnikov (vsaj 48 tednov) pojavljalo zelo pogosto (v 64,4 %, 31,7 % in 12,3 %).

²Povprečno zvišanje vrednosti lipidov na tešče (celokupni holesterol, LDL holesterol in trigliceridi) je bilo večje pri bolnikih brez očitne slabe osnovne regulacije lipidov.

³Osnovne normalne vrednosti, ki so jih opazovali na tešče ($< 5,17$ mmol/l) so se povišale na visoke vrednosti ($\geq 6,2$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe vrednosti celokupnega holesterola na tešče glede na mejne osnovne vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴Osnovne normalne vrednosti, ki so jih opazovali na tešče ($< 5,56$ mmol/l) so se povišale na visoke vrednosti (≥ 7 mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe vrednosti glukoze na tešče z zgornjih normalnih vrednosti ($\geq 5,56$ mmol/l - < 7 mmol/l) na visoke (≥ 7 mmol/l).

⁵Osnovne normalne vrednosti, ki so jih opazovali na tešče ($< 1,69$ mmol/l), so se povišale na visoke vrednosti ($\geq 2,26$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe vrednosti trigliceridov na tešče z zgornjih normalnih vrednosti ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l).

⁶V kliničnih preskušanjih je bila incidenca parkinsonizma in distonije pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, številčno višja, a se statistično značilno ni razlikovala od placeba. Z olanzapinom zdravljeni bolniki so imeli manjšo incidenco parkinsonizma, akatizije in distonije v primerjavi s titriranimi odmerki haloperidola. Zaradi pomanjkanja podrobnih anamnestičnih podatkov o preteklih posameznih akutnih in poznih ekstrapiramidnih motnjah gibanja trenutno ni možno zaključiti, da olanzapin povzroča manj tardivnih diskinezij in/ali drugih zapoznelih ekstrapiramidnih sindromov.

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

⁸V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do 12 tednov, je vrednost prolaktina v plazmi presegla zgornjo normalno vrednost 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 vrednostjo. Občasno so se med zdravljenjem pojavile možne, z olanzapinom povezane klinične manifestacije na prsih in pri menstruaciji (npr. amenoreja, povečanje prsi in galaktoreja pri ženskah ter ginekomastija/povečanje prsi pri moških). Pogosto so opazili potencialno povezane neželene učinke na spolno funkcijo (npr. erektilno disfunkcijo pri moških in zmanjšan libido pri obeh spolih).

Dolgoročna izpostavljenost (najmanj 48 tednov)

Delež bolnikov, ki so imeli neželene, klinično značilne spremembe telesne mase, glukoze, celokupnega/LDL/HDL holesterola ali trigliceridov se je s časom povečal. Pri odraslih bolnikih, ki so zaključili 9-12 mesečno zdravljenje, se je razmerje zvišanja povprečne vrednosti glukoze v krvi upočasnilo po približno 6 mesecih.

Dodatne informacije glede posebnih skupin bolnikov

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

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s psihozami povzročenimi z zdravili (dopaminski agonisti) povezanimi s Parkinsonovo boleznijo, so pogosto ter pogosteje kot pri placebo poročali o poslabšanju simptomatike Parkinsonove bolezni in halucinacijah.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo, je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo nevtropenijo v 4,1 %; možen vzročni dejavnik so lahko visoke plazemske vrednosti valproata. Olanzapin v kombinaciji z litijem ali valproatom je povzročil izrazitejšo pojavljanje ($\geq 10\%$) tresenja, suhih ust, povečanega apetita in povečanja telesne mase. Pogosto so poročali tudi o motnji govora. Med zdravljenjem z olanzapinom v kombinaciji z litijem ali divalproeksom se je pri 17,4 % bolnikov med akutnim zdravljenjem (do 6 tednov) pojavilo povečanje telesne mase za $> 7\%$ od izhodiščne. Dolgoročno zdravljenje z olanzapinom (do 12 mesecev) za preprečevanje ponovnega pojava bolezni pri bolnikih z bipolarno motnjo je bilo povezano s povečanjem telesne mase za $\geq 7\%$ od izhodiščne pri 39,9 % bolnikov.

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov mlajših od 18 let. Čeprav kliničnih študij z namenom primerjave mladostnikov in odraslih niso izvedli, so podatke iz preskušanj pri mladostnikih primerjali s tistimi iz preskušanj pri odraslih.

Naslednja tabela vključuje neželene učinke, o katerih so poročali z višjo pogostnostjo pri mladostnikih (starih 13-17 let) kot pri odraslih bolnikih ali neželene učinke, ki so jih ugotovili samo v kratkoročnih kliničnih preskušanjih pri mladostnikih. Videti je, da se klinično značilno zvečanje telesne mase ($\geq 7\%$) pojavlja pogosteje pri populaciji mladostnikov v primerjavi z odraslimi pri primerljivi izpostavljenosti. Obseg povečanja telesne mase ter razmerje mladostnikov, ki so imeli klinično značilno zvečanje telesne mase, sta bila višja pri dolgoročni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) kot pri kratkoročni izpostavljenosti.

V vsaki skupini pogostnosti so neželene učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 10\%$), pogosti ($\geq 1\%$ do $< 10\%$).

| |
|---|
| <p>Presnovne in prehranske motnje Zelo pogosti: Povečanje telesne mase⁹, zvišane vrednosti trigliceridov¹⁰, povečan apetit Pogosti: Zvišane vrednosti holesterola¹¹</p> |
| <p>Bolezni živčevja Zelo pogosti: Sedacija (vključno s: hipersomnijo, letargijo, zaspanostjo)</p> |
| <p>Bolezni prebavil Pogosti: Suha usta</p> |
| <p>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Zelo pogosti: Zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz (ALT/AST; glejte poglavje 4.4)</p> |

Preiskave

Zelo pogosti: Nizke vrednosti celokupnega bilirubina, visoke vrednosti GGT, zvišane plazemske vrednosti prolaktina¹²

⁹ S kratkotrajnim zdravljenjem (srednje trajanje 22 dni) povezano povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od izhodiščne telesne mase (kg) je bilo zelo pogosto (40,6 %), $\geq 15\%$, pogosto (7,1 %) in za $\geq 25\%$ občasno (2,5 %). Pri dolgoročni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) jih je 89,4 % pridobilo $\geq 7\%$, 55,3 % $\geq 15\%$ in 29,1 % $\geq 25\%$ od njihove izhodiščne telesne mase.

¹⁰ Osnovne normalne vrednosti, ki so jih opazovali na tešče ($< 1,016$ mmol/l) so se povišale na visoke vrednosti ($\geq 1,467$ mmol/l) in spremembe vrednosti trigliceridov na tešče iz zgornjih normalnih vrednosti ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) na visoke vrednosti ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹¹ Pogosto so opazili spremembe vrednosti celokupnega holesterola na tešče iz normalnih izhodiščnih osnovnih vrednosti ($< 4,39$ mmol/l), ki so se povišale na visoke vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe vrednosti celokupnega holesterola na tešče iz zgornjih normalnih vrednosti ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) na visoke vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹² O zvišanih plazemskih vrednostih prolaktina so poročali pri 47,4 % mladostnikov.

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 medicinsko pomembne posledice prevelikega odmerjanja vključujejo delirij, konvulzije, komo, možnost pojava nevroleptičnega malignega sindroma, depresijo dihanja, aspiracijo, hipertenzijo ali hipotenzijo, motnje srčnega ritma ($< 2\%$ primerov prevelikega odmerjanja) in kardiopulmonalni zastoj. Poročali so tako o smrtnih izidih pri akutnih prevelikih odmerjanjih nizkih odmerkov (450 mg) kot tudi o preživetju po akutnem prevelikem odmerjanju približno 2 g peroralnega olanzapina.

Ravnanje v primeru prevelikega odmerjanja

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Proženje bruhanja ni priporočeno. Lahko so indicirani standardni postopki za zdravljenje prevelikega odmerjanja (t. j. 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 in spremljanje delovanja vitalnih organov, vključno z zdravljenjem hipotenzije in cirkulatorne odpovedi ter podporo dihanja. Uporaba adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem ni priporočena, saj lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnega pojavljanja aritmij je nujno spremljati delovanje kardiovaskularnega sistema. S skrbnim zdravstvenim nadzorom in opazovanjem je treba nadaljevati, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini in tiazepini. Oznaka ATC: N05AH03.

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

V predkliničnih študijah je olanzapin pokazal razpon afinitet do receptorjev (K_i ; < 100 nM) za serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; holinergičnih muskarinskih receptorjev M₁-M₅; adrenergičnih α_1 ; in histaminskih H₁ receptorjev. Vedenjske študije z olanzapinom na živalih so kazale na 5HT, dopaminski in holinergični antagonizem skladno s profilom vezave na receptorje. V pogojih *in vitro* je olanzapin pokazal večjo afiniteto za serotoninске 5-HT₂ kot za dopaminske D₂ receptorje in večjo 5-HT₂ kot D₂ aktivnost v modelih *in vivo*. Elektrofiziološke študije so pokazale, da je olanzapin selektivno zmanjšal proženje mezolimbicnih (A10) dopaminergičnih nevronov, medtem ko je imel majhen učinek na striatne (A9) poti, vpletene v motorično delovanje. Olanzapin je zmanjšal pogojeni umaknitveni odziv (test, ki kaže na antipsihotično delovanje) pri odmerkih, nižjih od tistih, ki povzročijo katalepsijo (učinek, ki kaže na motorične neželene učinke). Za razliko od nekaterih drugih antipsihotikov olanzapin poveča odzivanje v »anksiolitičnem« testu.

V študiji pozitronske emisijske tomografije (PET) s posameznim peroralnim odmerkom (10 mg) pri zdravih prostovoljcih je olanzapin povzročil višjo zasedenost 5-HT_{2A} kot dopaminskih D₂ receptorjev. Dodatno je SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) slikovna študija pri bolnikih s shizofrenijo razkrila, da so imeli bolniki, ki so se odzivali na olanzapin, nižjo zasedenost striatnih D₂ receptorjev kot bolniki, ki so se odzivali na nekatere druge antipsihotike in risperidon, medtem ko je bila primerljiva z bolniki, ki so se odzivali na klopazapin.

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preskušanih pri več kot 2900 bolnikih s shizofrenijo, ki so kazali tako pozitivne kot negativne simptome, je bil olanzapin povezan s statistično značilnim večjim izboljšanjem negativnih in tudi pozitivnih simptomov.

V dvojno slepi primerjalni študiji shizofrenije, shizoafektivnih in sorodnih motenj, v kateri je sodelovalo več držav in je vključevala 1.481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih depresivnih simptomov (izhodiščna srednja vrednost 16,6 na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije), je prospektivna sekundarna analiza spremembe od izhodiščne do končne ocene razpoloženja pokazala statistično značilno izboljšanje ($p = 0,001$) v korist olanzapina (-6,0) v primerjavi s haloperidolom (-3,1).

Pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje je olanzapin pokazal večjo učinkovitost kot placebo in seminatrijev valproat (divalproeks) pri znižanju maničnih simptomov v treh tednih. Olanzapin je prav tako pokazal rezultate učinkovitosti, primerljive s haloperidolom, glede na delež bolnikov v simptomatski remisiji manije in depresije po 6 in 12 tednih. V študiji sočasnega zdravljenja bolnikov z litijem ali valproatom vsaj 2 tedna je dodatek 10 mg olanzapina (sočasno zdravljenje z litijem ali valproatom) povzročil večje zmanjšanje simptomov manije po 6 tednih kot pri monoterapiji z litijem ali valproatom.

V 12-mesečni študiji preprečevanja ponovitve bolezni pri bolnikih z manično epizodo, ki so z zdravljenjem z olanzapinom dosegli remisijo in so jim nato naključno dodelili prejemanje olanzapina ali placeba, je bil olanzapin statistično značilno boljši kot placebo ob primarni končni točki ponovitve bipolarnе motnje. Olanzapin je pokazal tudi statistično značilno prednost pred placebom glede preprečevanja ponovnega pojava ali manije ali depresije.

V drugi 12-mesečni študiji preprečevanja ponovitve bolezni pri bolnikih z manično epizodo, ki so z zdravljenjem s kombinacijo olanzapina in litija dosegli remisijo in so jim nato naključno dodelili prejemanje samo olanzapina ali samo litija, ni bil olanzapin statistično značilno nič slabši kot litij ob primarni končni točki ponovitve bipolarnе motnje (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %; $p = 0,055$).

V 18-mesečni študiji sočasnega zdravljenja pri bolnikih z manično ali mešano epizodo, stabiliziranih z olanzapinom skupaj s stabilizatorjem razpoloženja (litij ali valproat), dolgotrajno sočasno zdravljenje z olanzapinom skupaj z litijem ali valproatom ni bilo statistično značilno bolj ugodno kot zdravljenje samo z

litijem ali samo valproatom pri odlogu ponovnega pojava bipolarnе motnje, določene po sindromnih (diagnostičnih) merilih.

Pediatrična populacija

Izkušnje pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) so omejene na kratkoročne podatke o učinkovitosti pri shizofreniji (6 tednov) in manji 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 je bilo pri mladostnikih značilno večje povečanje telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Podatkov o vzdrževalnem učinku ni in podatki o dolgoročni varnosti so nezadostni (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Orodisperzibilne tablete olanzapina so bioekvivalentne tabletam olanzapina. Podobni sta tudi hitrost in obseg absorpcije. Orodisperzibilne tablete olanzapina se lahko predpisujejo kot alternativa filmsko obloženim tabletam olanzapina.

Olanzapin se po peroralnem dajanju dobro absorbira, maksimalno plazemsko koncentracijo dosega v 5 do 8 urah. Hrana na absorpcijo ne vpliva. Absolutna peroralna biološka uporabnost glede na intravensko dajanje ni bila določena.

Olanzapin se presnavlja v jetrih preko konjugacije in oksidacije. V krvi je poglavitni metabolit 10-*N*-glukuronid, ki ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Citokroma P450-CYP1A2 in P450-CYP2D6 prispevata k tvorbi *N*-demetilnih in 2-hidroksimetilnih metabolitov, oboji so v študijah na živalih pokazali značilno manj farmakološke aktivnosti *in vivo* kot olanzapin. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina. Po peroralnem dajanju se je srednji končni razpolovni čas izločanja olanzapina pri zdravih osebah razlikoval glede na starost in spol.

Pri zdravih starejših osebah (65 let in več) v primerjavi z nestarejšimi je bil srednji razpolovni čas izločanja podaljšan (51,8 v primerjavi s 33,8 ure) in očistek zmanjšan (17,5 v primerjavi z 18,2 l/h). Farmakokinetična variabilnost, opažena pri starejših, je v okvirih razpona za nestarejše. Pri 44 bolnikih s shizofrenijo, starejših od 65 let, odmerjanje od 5 do 20 mg/dan ni bilo povezano s katerikoli razločevalnim profilom neželenih učinkov.

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

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

Pri kadicah z blagimi motnjami delovana jeter je bil srednji razpolovni čas izločanja (39,3 ure) podaljšan in očistek (18,0 l/h) zmanjšan tako kot pri zdravih nekadicah (48,8 ur oziroma 14,1 l/h).

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

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

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

Vezava olanzapina na plazemske beljakovine je bila okoli 93 % v razponu koncentracij od približno 7 do približno 1000 ng/ml. Olanzapin se veže predvsem na albumin in α_1 -kislil glikoprotein.

Pediatrična populacija

Mladostniki (stari od 13 do 17 let): Farmakokinetika olanzapina je podobna pri mladostnikih in odraslih. V kliničnih študijah je bila povprečna izpostavljenost za približno 27 % višja pri mladostnikih. Demografske razlike med mladostniki in odraslimi vključujejo nižjo povprečno telesno maso, manj mladostnikov je bilo kadilcev. Možno je, da ti dejavniki vplivajo na višjo povprečno izpostavljenost, ki so jo opazili pri mladostnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost (toksičnost po enkratnem odmerku)

Znaki toksičnosti po peroralnem dajanju pri glodavcih so bili značilni za močne antipsihotike: hipoaktivnost, koma, tresenje, klonični krči, slinjenje in zmanjšano pridobivanje telesne mase. Srednji letalni odmerki so bili približno 210 mg/kg (miši) in 175 mg/kg (podgane). Psi so prenesli enkratne peroralne odmerke do 100 mg/kg brez smrtnega izida. 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 oslabelost in pri višjih odmerkih moteno zavest.

Toksičnost po večkratnem odmerjanju

V študijah, ki so pri miših trajale do 3 mesece, pri podganah in psih pa do 1 leta, so bili prevladujoči učinki depresija osrednjega živčevja, antiholinergični učinki in periferne hematološke motnje. Za depresijo osrednjega živčevja se je razvila toleranca. Pri visokih odmerkih so bili znižani parametri rasti. Reverzibilni učinki v skladu s zvišano koncentracijo prolaktina so pri podganah vključevali znižano maso jajčnikov in maternice ter morfološke spremembe epitelija nožnice in mlečne žleze.

Hematološka toksičnost

Pri vsaki vrsti so odkrili učinke na hematološke parametre, vključno z z odmerkom povezanimi znižanji koncentracij levkocitov v obtoku pri miših in nespecifičnim znižanjem koncentracije levkocitov v obtoku pri podganah; vendar pa niso našli dokazov citotoksičnosti za kostni mozeg. Pri nekaj psih, ki so prejeli 8 ali 10 mg/kg/dan (celotno izpostavljanje olanzapinu [AUC] je 12- do 15-krat večje kot pri človeku, ki dobi 12-miligramski odmerek), se je razvila reverzibilna nevtropenija, trombocitopenija ali anemija. Pri psih z izraženo citopenijo ni bilo neželenih učinkov na progenitorne in proliferirajoče celice v kostnem mozgu.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Olanzapin ni imel teratogenih učinkov. Sedacija je vplivala na uspešnost parjenja pri samcih podgan. Odmerki 1,1 mg/kg (3-kratni maksimalni odmerek za človeka) so vplivali na estrus cikluse, odmerki 3 mg/kg (9-kratni maksimalni odmerek za človeka) pa so pri podganah vplivali na parametre reprodukcije. Pri potomcih podgan, ki so prejemale olanzapin, so opazili zastoje v fetalnem razvoju in prehodna znižanja ravni aktivnosti potomcev.

Mutagenost

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

Kancerogenost

Na podlagi izsledkov študij peroralnega olanzapina na miših in podganah je moč zaključiti, da olanzapin ni kancerogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

krospovidon (vrsta A)
laktoza monohidrat
brezvodni, koloidni, silicijev dioksid
hidroksipropilceluloza
aroma mete

- eterično olje mete
- eterično olje mete brez terpenov
- evkaliptol
- menton
- izomenton
- metilacetat
- mentol

smukec
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti:

Škatla z PA/Al/PVC aluminijevimi pretisnimi omoti z 10, 28, 30, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100, 112 orodisperzibilnimi tabletami.

Enoodmerni pretisni omoti:

Škatla z 28 x 1 orodisperzibilno tableto v PA/Al/PVC aluminijevih perforiranih enoodmernih pretisnih omotih.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Limited, Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

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

5363-I-809/11 (5 mg)
5363-I-810/11 (10 mg)
5363-I-811/11 (15 mg)
5363-I-812/11 (20 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19.04.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.02.2012