

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Olanzapin Actavis 5 mg orodisperzibilne tablete
Olanzapin Actavis 10 mg orodisperzibilne tablete
Olanzapin Actavis 15 mg orodisperzibilne tablete
Olanzapin Actavis 20 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5 mg, 10 mg 15 mg ali 20 mg olanzapina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: aspartam (E951) 2,8 mg, 5,6 mg, 8,4 mg oz. 11,2 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Olanzapin Actavis 5 mg orodisperzibilna tableta:

Okrogla, bikonveksna rumena tableta s premerom 6 mm in oznako "O" na eni strani, hitro raztopljiva oblika, ki se položi v usta ali raztopi v vodi ali drugi ustrezni pijači.

Olanzapin Actavis 10 mg orodisperzibilna tableta:

Okrogla, bikonveksna rumena tableta s premerom 8 mm in oznako "O1" na eni strani, hitro raztopljiva oblika, ki se položi v usta ali raztopi v vodi ali drugi ustrezni pijači.

Olanzapin Actavis 15 mg orodisperzibilna tableta:

Okrogla, bikonveksna rumena tableta s premerom 9 mm in oznako "O2" na eni strani, hitro raztopljiva oblika, ki se položi v usta ali raztopi v vodi ali drugi ustrezni pijači.

Olanzapin Actavis 20 mg orodisperzibilna tableta:

Okrogla, bikonveksna rumena tableta s premerom 10 mm in oznako "O3" na eni strani, hitro raztopljiva oblika, ki se položi v usta ali raztopi v vodi ali drugi ustrezni pijači.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za zdravljenje shizofrenije.

Olanzapin učinkovito vzdržuje klinično izboljšanje med nadaljnjim zdravljenjem pri bolnikih, ki se odzovejo na uvodno zdravljenje.

Olanzapin je indiciran za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

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

Manična epizoda: Začetni odmerek je posamičen dnevni odmerek 15 mg v monoterapiji ali 10 mg na dan v kombinirani terapiji (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje recidiva bipolarni motnje: Priporočeni začetni odmerek je 10 mg/dan. Pri bolnikih, ki so olanzapin dobivali za zdravljenje manične epizode, nadaljujte terapijo za preprečevanje recidiva v istem odmerku. V primeru nove manične, mešane ali depresivne epizode zdravljenje z olanzapinom nadaljujte (z optimiziranjem odmerka, kot je potrebno) in uvedite dodatno terapijo za razpoloženske simptome, kot je klinično indicirano.

Med zdravljenjem shizofrenije, manične epizode in preprečevanjem recidiva bipolarni motnje lahko dnevno odmerjanje pozneje prilagodite glede na bolnikovo klinično stanje v razponu od 5 do 20 mg/dan. Povečanje odmerka na odmerek, ki je večji od priporočenega začetnega, je priporočljivo le po ustrezni ponovni klinični oceni in v presledkih, ki praviloma ne smejo biti krajši od 24 ur. Olanzapin je mogoče jemati ne glede na obroke, ker hrana ne vpliva na absorpcijo. V primeru prekinitve zdravljenja z olanzapinom je treba odmerek zmanjševati postopoma.

Orodisperzibilna tableta olanzapina je bioekvivalentna filmsko obloženim tabletam olanzapina in ima podoben delež in obseg absorpcije. Odmerjanje orodisperzibilnih tablet in pogostnost njihove uporabe sta enaka kot pri filmsko obloženih tabletah olanzapina. Orodisperzibilne tablete olanzapina je mogoče uporabljati kot alternativo filmsko obloženim tabletam olanzapina.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

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

Starejši bolniki

Manjši začetni odmerek (5 mg/dan) ni rutinsko indiciran, a pride v poštev pri bolnikih od 65. leta naprej, če je upravičen glede na klinične dejavnike (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter

Za takšne bolnike pride v poštev manjši začetni odmerek (5 mg). V primeru zmerne insuficience jeter (ciroza, stopnja A ali B po Child-Pughu) mora biti začetni odmerek 5 mg in ga lahko povečate, vendar morate biti previdni.

Kadilci

Začetnega odmerka in razpona odmerjanja pri nekadilcih v primerjavi s kadilci ni treba rutinsko spremeniti. Kajenje lahko inducira metabolizem olanzapina. Priporoča se klinično spremljanje in povečanje odmerka, če je potrebno (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšanje začetnega odmerka pride v poštev, če je prisoten več kot en dejavnik, ki bi lahko upočasnili presnovo (ženski spol, geriatrična starost, nekadilstvo). Če je pri takšnih bolnikih indicirano povečanje odmerka, mora biti to povečanje konzervativno.

Če je treba odmerek povečevati po 2,5 mg, morate uporabiti druge farmacevtske oblike olanzapina.

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Olanzapin Actavis orodisperzibilne tablete je treba dati v usta, kjer se hitro raztopijo v slini, tako da jih je mogoče zlahka pogoltniti. 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 ali mleku). Orodisperzibilnih tablet se ne sme dotikati z vlažnimi rokami, ker tablete lahko razpadejo.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri antipsihotičnemu zdravljenju lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja traja več dni do nekaj tednov. Bolnike je treba med tem obdobjem natančno spremljati.

Z demenco povezana psihoza in/ali vedenjske motnje

Olanzapin zaradi večje umrljivosti in tveganja cerebrovaskularnega infarkta ni priporočen za uporabo pri bolnikih z demenco povezane psihoze in/ali vedenjskih motenj. V s placebom kontroliranih, od 6 do 12 tednov trajajočih kliničnih preskušanjih so spremljali starejše bolnike (povprečna starost 78 let), ki so imeli z demenco povezano psihozo in/ali vedenjske motnje. Med bolniki, ki so dobivali olanzapin, je bila incidenca smrti 2-krat večja (3,5 %) kot med bolniki, ki so dobivali placebo (1,5 %). Večja incidenca smrti ni bila povezana z odmerkom olanzapina (povprečni dnevni odmerek 4,4 mg) ali trajanjem zdravljenja. Med dejavniki tveganja za večjo umrljivost v tej populaciji bolnikov so starost > 65 let, disfagija, sedacija, podhranjenost in dehidracija, bolezen pljuč (npr. pljučnica, z aspiracijo ali brez nje), ali sočasna uporaba benzodiazepinov. A incidenca smrti je bila med prejemniki olanzapina večja kot med prejemniki placeba neodvisno od teh dejavnikov tveganja.

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

Parkinsonova bolezen

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

Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

MNS je potencialno smrtno nevarno stanje, povezano z antipsihotičnimi zdravili. Redke primere, opisane kot MNS, so zabeležili tudi med uporabo olanzapina. Klinični znaki MNS so hiperpireksija, rigidnost mišic, spremenjeno duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (nereden srčni utrip ali krvni tlak, tahikardija, znojenje in motnje srčnega ritma). Med dodatnimi znaki so lahko zvišanje

kreatinin-fosfokinaze, mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna odpoved ledvic. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo MNS, ali ima bolnik nepojasnjeno visoko telesno temperaturo brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba prekiniti uporabo vseh antipsihotičnih zdravil, vključno z olanzapinom.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Občasno so poročali o hiperglikemiji in/ali pojavu ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so ugotovili predhodno povečanje telesne mase, ki bi lahko bilo predispozicijski dejavnik.

Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje v skladu z veljavnimi smernicami za antipsihotike, npr. merjenje glukoze v krvi na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na leto. Bolnike, ki dobivajo kateri koli antipsihotik, vključno z orodisperzibilnimi tabletami zdravila Olanzapin Actavis, je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost). Bolnike, ki imajo sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja zanjo je treba redno kontrolirati, da bi odkrili poslabšanje nadzora glukoze. Redno je treba kontrolirati tudi telesno maso, npr. na začetku, 4, 8 in 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na tri mesece.

Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom ugotovili neželene spremembe lipidov (glejte poglavje 4.8). Spremembe lipidov je treba zdraviti, kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za motnje lipidov.

Bolnikom, ki dobivajo kateri koli antipsihotik, vključno z orodisperzibilnimi tabletami zdravil Olanzapin Actavis, je treba redno kontrolirati lipide v skladu z veljavnimi smernicami za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato vsakih 5 let.

Antiholinergično delovanje

Olanzapin *in vitro* deluje antiholinergično, toda izkušnje iz kliničnih preskušanj kažejo majhno incidenco s tem povezanih dogodkov. Ker pa je kliničnih izkušenj z olanzapinom pri bolnikih s sočasnimi boleznimi malo, je pri predpisovanju bolnikom s hipertrofijo prostate, paraličnim ileusom in sorodnimi stanji potrebna previdnost.

Delovanje jeter

Pogosto so zabeležili prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT, AST, zlasti med pričetkom zdravljenja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z zvišanjem ALT in/ali AST, bolnikih z znaki in simptomi okvare jeter, bolnikih z obstoječimi boleznimi, ki jih spremlja omejena rezerva jetrne funkcije in bolnikih, ki dobivajo potencialno hepatotoksična zdravila. V primeru hepatitisa (vključno z jetnocelično, holestatsko ali mešano okvaro jeter) je treba zdravljenje z olanzapinom prekiniti.

Nevtropenija

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

Prekinitev zdravljenja

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

Interval QT

Bolnikom, ki so dobivali olanzapin v kliničnih preskušanjih, se je klinično pomembno podaljšanje QTc (Fridericieva korekcija QT [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] kadarkoli po izhodišču pri bolnikih z izhodiščnim QTcF < 500 ms) pojavilo občasno (0,1 % do 1 %). V primerjavi s placebom ni bilo

značilnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih. Potrebna je previdnost med sočasno uporabo olanzapina in zdravil, ki podaljšujejo interval QTc, zlasti pri starejših bolnikih in bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, 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

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

Konvulzije

Previdnost je potrebna v primeru uporabe olanzapina pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali z dejavniki, ki lahko znižajo prag za konvulzije. Opisano je, da se med zdravljenjem z olanzapinom občasno pojavijo konvulzije. Večinoma so imeli ti bolniki že anamnezo konvulzij ali dejavnike tveganja zanje.

Zapoznela diskinezija

V primerjalnih študijah, ki so trajale do enega leta, je olanzapin spremljala statistično značilno manjša incidenca diskinezije, nastale zaradi terapije. Vendar se tveganje zapoznele diskinezije povečuje z dolgotrajno izpostavljenostjo. Pri bolniku, ki jemlje olanzapin in se mu pojavijo znaki ali simptomi zapoznele diskinezije, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila. Ti simptomi se lahko prehodno poslabšajo ali se celo pojavijo po prenehanju zdravljenja.

Posturalna hipotenzija

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

Nenadna srčna smrt

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

Pediatrična populacija

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

Fenilalanin

Zdravilo Olanzapin Actavis orodisperzibilna tableta vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Ta lahko škoduje osebam s fenilketonurijo.

Vsebnik za tablete vsebuje sušilno sredstvo, ki se ga ne sme zaužiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene le pri odraslih.

Možna medsebojna delovanja, ki vplivajo na olanzapin

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

Indukcija CYP1A2

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

Zaviranje CYP1A2

Ugotovljeno je, da presnovo olanzapina močno zavira fluvoksamin, specifičen zaviralec CYP1A2. Povprečno povečanje C_{max} olanzapina po fluvoksaminu je bilo 54 % pri bolnicah-nekadilkah in 77 % pri bolnikih-kadilcih. Povprečni porast AUC olanzapina je bil pri prvih 52 % in pri drugih 108 %. Pri bolnikih, ki jemljejo fluvoksamin ali kakšen drug zaviralec CYP1A2, npr. ciprofloksacin, je potrebno razmisliti o manjšem začetnem odmerku olanzapina. Če uvedete zdravljenje z zaviralcem CYP1A2, premislite o zmanjšanju odmerka olanzapina.

Manjša biološka uporabnost

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

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

Možni vpliv olanzapina na druga zdravila

Olanzapin lahko nasprotuje učinkom neposrednih in posrednih agonistov dopamina.

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

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

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

Splošno delovanje na osrednje živčevje

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

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

Interval QTc

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenjeNosečnost

O uporabi tega zdravila pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij. Bolnicam morate naročiti, naj v primeru, da med zdravljenjem z olanzapinom zanosijo ali nameravajo zanositi, obvestijo svojega zdravnika. Ker so izkušnje pri človeku med nosečnostjo skromne, naj bi olanzapin med nosečnostjo uporabljali le, če možne koristi upravičujejo potencialno tveganje za plod.

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

Dojenje

V študiji pri doječih zdravih ženskah se je olanzapin izločal v mleko. Ocenjena povprečna izpostavljenost dojenčka (v mg/kg) v stanju dinamičnega ravnovesja je 1,8 % materinega odmerka olanzapina (v mg/kg).

Bolnicam, ki jemljejo olanzapin, morate svetovati, naj ne dojijo.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Olanzapin lahko povzroči zaspanost in omotičnost, zato morate bolnike posvariti glede upravljanja vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki (pojavi se pri ≥ 1 % bolnikov), povezani z uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, so bili: zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, povečane koncentracije prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (glejte poglavje 4.4), glikozurija, večji apetit, omotica, akatizija, parkinsonizem, levkopenija, nevtropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodno asimptomatično zvišanje jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, zvišana alkalna fosfataza, visok nivo gama glutamintransferaze, visok nivo sečne kisline, visok nivo kreatin-fosfokinaze in edemi.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke in spremembe laboratorijskih izvidov, ugotovljene na podlagi spontanega poročila in v kliničnih preskušanjih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Označe pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Ni znano
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	povečana koncentracija holesterola ^{2,3} povečana koncentracija glukoze ⁴ povečana koncentracija trigliceridov ^{2,5} glikozurija večji apetit	Pojav ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4) ¹¹	hipotermija ¹²	
Bolezni živčevja				
zaspanost	omotica akatzizija ⁶ parkinsonizem ⁶ diskinezija ⁶	konvulzije; večinoma se je v takšnih primerih izkazalo, da so imeli bolniki napade konvulzij že kdaj prej ali pa so imeli dejavnike tveganja zanje distonija (vključno z okulogiracijo) ¹¹ zapoznela (tardivna) diskinezija ¹¹ amnezija ⁹ dizartrija sindrom nemirnih nog	maligni nevroleptični sindrom (glejte poglavje 4.4) ¹² prekinitveni simptomi ^{7,12}	
Srčne bolezni				
		bradikardija Podaljšanje QT _c (glejte poglavje 4.4)	ventrikularna 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 (krvavitve iz nosu) ⁹		
Bolezni prebavil				
	blagi, prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtostjo in suhimi usti	napihnjenost trebuha ⁹	pankreatitis ¹¹	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				

	prehodno, asimptomatsko zvišanje jetrnih aminotferaz (ALT, AST), zlasti med zgodnjim obdobjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).		hepatitis (vključno z jetrnocelično, holestatsko ali mešano okvaro jeter) ¹¹	
Bolezni kože in podkožja				
	izpuščaj	fotosenzibilnostna reakcija alopecija		Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
	bolečine v sklepih (artralgija) ⁹		rabdomioliza	
Bolezni sečil				
		inkontinenca urina zastajanje urina ¹¹ zastajanje curka urina		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				
				neonatalni odtegnitveni sindrom (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk				
	erektilna disfunkcija pri moških zmanjšan libido pri moških in ženskah	amenoreja povečanje prsi galaktoreja pri ženskah ginekomastija/povečanje prsi pri moških	priapizem ¹²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	astenija utrujenost edemi zvišana telesna temperatura ¹⁰			
Preiskave				
povečana koncentracija prolaktina v plazmi ⁸	zvišana alkalna fosfataza ¹⁰ zvišana kreatin-fosfokinaza ¹¹ visok nivo gama glutamintransferaze ¹⁰ visok nivo sečne kisline ¹⁰	zvišan celotni bilirubin		

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹ Neželene učinki ugotovljeni iz kliničnih preskušanj združenih v bazi podatkov za olanzapin

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

¹¹ Neželene učinki iz spontanih poročanj v obdobju trženja s frekvenco, ki je določena v združeni bazi podatkov za olanzapin

¹² Neželene učinki iz spontanih poročanj v obdobju trženja s frekvenco, ki je ocenjena na zgornji meji 95% intervala zaupanja v združeni bazi podatkov za olanzapin

Dolgotrajna izpostavljenost (vsaj 48 tednov)

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

Dodatne informacije o posebnih populacijah

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

Pri bolnikih, ki so imeli z zdravili (dopaminski agonist) izzvano psihozo, povezano s Parkinsonovo boleznijo, so bili poslabšanje parkinsonske simptomatike in halucinacije zelo pogosti in pogostejši kot pri placebo.

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

Pediatrična populacija

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

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

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Oznaki pogostnosti sta opredeljeni takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$).

<p>Presnovne in prehranske motnje</p> <p><i>Zelo pogosti:</i> povečanje telesne mase¹³, povečana koncentracija trigliceridov¹⁴, večji apetit</p> <p><i>Pogosti:</i> povečana koncentracija holesterola¹⁵</p>
<p>Bolezni živčevja</p> <p><i>Zelo pogosti:</i> sedacija (vključno s hipersomnijo, letargijo, zaspanostjo)</p>
<p>Bolezni prebavil</p> <p><i>Pogosti:</i> suha usta</p>
<p>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</p> <p><i>Zelo pogosti:</i> zvišanje jetrnih aminotransferaz (ALT/AST, glejte poglavje 4.4)</p>
<p>Preiskave</p> <p><i>Zelo pogosti:</i> znižan celotni bilirubin, zvišana GGT, povečana koncentracija prolaktina v plazmi¹⁶</p>

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

¹⁴ Opaženo za izhodiščno normalno koncentracijo na tešče (< 1,016 mmol/l), ki se je povečala na visoko ($\geq 1,467$ mmol/l) in spremembe trigliceridov na tešče z mejne izhodiščne ($\geq 1,016$ do < 1,467 mmol/l) na visoke ($\geq 1,467$ mmol/l).

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

¹⁶ Povečana koncentracija prolaktina v plazmi je bila ugotovljena pri 47,4 % mladostnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

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

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

Ravnanje

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

Glede na klinično sliko je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in spremljanje delovanja vitalnih organov, vključno z zdravljenjem hipotenzije in cirkulacijskega kolapsa ter podporo dihanja. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, kajti beta-stimulacija lahko poslabša hipotenzijo. Spremljanje srca in ožilja je potrebno za odkritje možnih motenj srčnega ritma. Natančen zdravniški nadzor in spremljanje sta potrebna, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, diazepini, oksazepini in tiazepini, Oznaka ATC: N05A H03.

Farmakodinamični učinki

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

V predkliničnih študijah je olanzapin pokazal afiniteto za različne receptorje (K_i ; < 100 nM): za serotoninске receptorje 5HT_{2A/2C}, 5HT₃ in 5HT₆, dopaminske receptorje D₁, D₂, D₃, D₄ in D₅, holinerģične muskarinske receptorje M₁-M₅, α 1-adrenerģične in histaminske H₁ receptorje. Vedenjske študije z olanzapinom pri živalih so pokazale 5HT-, dopaminski in holinerģični antagonizem, kar se sklada z značilnostmi vezave na receptorje. Olanzapin je imel *in vitro* večjo afiniteto za serotoninске receptorje 5HT₂ kot za dopaminske receptorje D₂ ter je *in vivo* pokazal večjo aktivnost preko 5HT₂ kot D₂. Elektrofiziološke študije so pokazale, da olanzapin selektivno zmanjša proženje mezolimbicnih (A10) dopaminergičnih nevronov, le malo pa vpliva na striatne (A9) poti, ki so vključene v motorično delovanje. Olanzapin je zmanjšal odziv pogojenega izogibanja (test, ki pokaže antipsihotično delovanje) v odmerkih, manjših od odmerkov, ki povzročijo katalepsijo (učinek, ki kaže na motorične neželene učinke). V nasprotju z nekaterimi drugimi antipsihotičnimi zdravili olanzapin poveča odzivanje v "anksiolitičnem" testu.

V študiji posamičnega peroralnega odmerka (10 mg) s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) pri zdravih prostovoljcih je olanzapin povzročil večjo zasedenost receptorjev 5HT_{2A} kot dopaminskih receptorjev D₂. Poleg tega je študija s slikanjem SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography* - enofotonska emisijska računalniška tomografija) pri bolnikih s shizofrenijo pokazala, da so imeli na olanzapin odzivni bolniki manjšo zasedenost striatnih receptorjev D₂ kot bolniki, odzivni na nekatere druge antipsihotike in risperidon, primerljivo pa tisti pri bolnikih, odzivnih na klopazapin.

Klinična učinkovitost

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

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

Pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje je olanzapin v 3 tednih simptome manije zmanjšal učinkoviteje kot placebo in seminatrijev valproat (divalproex). Učinkovitost olanzapina je bila primerljiva učinkovitosti haloperidola, tudi kar zadeva delež bolnikov s simptomatsko remisijo manije in depresije po 6 in 12 tednih. V študiji sočasne terapije pri bolnikih, ki so vsaj 2 tedna dobivali litij ali valproat, je dodatek 10 mg olanzapina (sočasno z litijem ali valproatom) po 6 tednih zmanjšal simptome manije bolj kot monoterapija z litijem ali valproatom.

V 12-mesečni študiji preprečevanja recidivov maničnih epizod pri bolnikih, ki so z olanzapinom dosegli remisijo in so jim nato naključno dodelili jemanje olanzapina ali placeba, je bil olanzapin statistično značilno boljši od placeba glede primarnega opazovanega dogodka, recidiva bipolarnе motnje. Olanzapin je v primerjavi s placebom tudi statistično značilno bolj preprečil recidiv manije in recidiv depresije.

V drugi 12-mesečni študiji preprečevanja recidivov pri bolnikih z manično epizodo, ki so dosegli remisijo s kombinacijo olanzapina in litija in so jim potem naključno dodelili jemanje samega olanzapina ali samega litija, olanzapin statistično ni bil slabši od litija kar zadeva primarni opazovani dogodek, recidiv bipolarnе motnje (olanzapin 30,0 %, litij 38,3 %, $p = 0,055$).

V 18-mesečni študiji sočasne terapije pri bolnikih z manično ali mešano epizodo, stabiliziranih s kombinacijo olanzapina in stabilizatorja razpoloženja (litija ali valproata), dolgotrajna sočasna uporaba z litijem ali valproatom ni bila statistično značilno bolj ugodna kot terapija s samim litijem ali samim

valproatom, kar zadeva odložitev recidiva bipolarnе motnje, opredeljenega po sindromnih (diagnostičnih) merilih.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Orodisperzibilna tableta olanzapina je bioekvivalentna obloženim tabletam olanzapina in ima podoben delež in obseg absorpcije. Orodisperzibilne tablete olanzapina je mogoče uporabljati kot alternativo obloženim tabletam olanzapina.

Absorpcija

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

Porazdelitev

V koncentracijah od okoli 7 do okoli 1000 ng/ml je bila vezava olanzapina na beljakovine v plazmi okoli 93 %. Olanzapin je pretežno vezan na albumin in α 1-kisli glikoprotein.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Pri zdravih starejših preiskovancih (65 let in več) je povprečni razpolovni čas izločanja daljši kot pri mlajših preiskovancih (51,8 ure v primerjavi s 33,8 ure), očistek pa je manjši (17,5 l/uro v primerjavi z 18,2 l/uro). Farmakokinetična variabilnost, ugotovljena pri starejših, je znotraj razpona za mlajše osebe. Pri 44 bolnikih s shizofrenijo, starih > 65 let, odmerjanje od 5 do 20 mg/dan ni bilo povezano s kakršnim koli razlikovanim profilom neželenih učinkov.

Povprečni razpolovni čas izločanja je bil pri ženskah nekoliko daljši kot pri moških (26,7 v primerjavi z 32,3 ure), očistek pa manjši (18,9 v primerjavi s 27,3 l/uro). Vendar je imel olanzapin (v odmerkih od 5 do 20 mg) pri bolnicah (n = 467) in bolnikih (n = 869) primerljive varnostne značilnosti.

Ledvična okvara

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

Kadilci

Pri kadilcih z blago motenim delovanjem jeter je bil povprečni razpolovni čas izločanja podaljšan (39,3 ure), očistek pa manjši (18,0 l/uro) v primerjavi z zdravimi nekadilci (48,8 ure in 14,1 l/uro).

Pri nekadilcih je bil v primerjavi s kadilci povprečni razpolovni čas izločanja podaljšan (38,6 ure v primerjavi 30,4 ure), očistek pa zmanjšan (18,6 l/uro v primerjavi s 27,7 l/uro); to velja tako za moške kot za ženske.

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

V študiji belskih, japonskih in kitajskih preiskovancev med temi tremi populacijami niso odkrili razlik v farmakokinetičnih parametrih.

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost (toksičnost posamičnega odmerka)

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

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

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

Hematološka toksičnost

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

Reprodukcijska toksičnost

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

Mutagenost

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

Kancerogenost

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI**6.1 Seznam pomožnih snovi**

magnezijev stearat
L-metionin
brezvodni koloidni silicijev dioksid
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
krospovidon
aspartam (E951)
mikrokristalna celuloza
gumi guarane
težki magnezijev subkarbonat
aroma pomaranče Silesia

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje*Pretisni omoti:*

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

Vsebniki za tablete:

Shranjujte v originalni ovojnini. Vsebnik za tablete mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminij/aluminij) s pretisno folijo.

Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek (aluminij/aluminij) z odstranljivo folijo.

Vsebnik za tablete (HDPE) s sušilom, ki vsebuje silicijev dioksid, zaprt z zapečateni zaporko iz LDPE.

Velikosti pakiranja:

Pretisni omoti s pretisno folijo: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70 in 100 orodisperzibilnih tablet.

Pretisni omoti z odstranljivo folijo: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70, 96 in 100 orodisperzibilnih tablet.

Vsebniki za tablete: 30 in 100 orodisperzibilnih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/01955/001-076

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.10.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 20.12.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.1.2017