

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Olazax 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 0,23 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Rumene, okrogle, ploščate tablete z zaobljenim robom in oznako 'B' na eni strani.

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, nadaljujte zdravljenje za preprečevanje ponovnega pojava bolezni 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 bipolarnе motnje se lahko dnevni odmerek na podlagi individualnega kliničnega stanja kasneje prilagodi v razponu 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.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Okvarjeno ledvično in/ali jetrno delovanje

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.

Kadilci

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za nekadilce ni treba rutinsko spreminjati glede na kadilce. Kajenje lahko sproži presnavljanje olanzapina. Priporočljivo je klinično spremljanje, po potrebi pa tudi povečanje odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.5).

Ob navzočnosti 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.

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

Pediatrična populacija

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Psihoza, povezana z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami zaradi povečane umrljivosti in tveganja za cerebrovaskularne dogodke. V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom (ki so trajali 6-12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), je bilo 2-kratno povečanje incidence smrti pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja incidenca smrtnosti 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 incidenca smrti, neodvisno od omenjenih dejavnikov tveganja, večja pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom, kot pri bolnikih zdravljenih s placebom.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih 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 cerebrovaskularni 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 priporočena. 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 prejemale 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 zvišana 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 (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba prekiniti zdravljenje z vsemi antipsihotiki, vključno z olanzapinom.

Hiperglikemija in diabetes

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

Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom opažali neželene spremembe lipidov (glejte poglavje 4.8). Na spremembe lipidov se je potrebno odzvati kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj lipidov. Bolnike, zdravljen s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Olanzapine, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato vsakih 5 let.

Antiholinergično delovanje

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

Jetrno delovanje

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT, AST, posebno na začetku zdravljenja. Pri bolnikih s zvišano 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, je potrebna previdnost. 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 prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo. To velja tudi za bolnike, pri katerih se je v preteklosti pojavilo z zdravili povzročeno zavirno delovanje kostnega mozga ali so prejeli zdravila, toksična za kostni mozeg, pri bolnikih z zavirnim delovanjem 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

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

QT interval

V kliničnih preskušanjih so bila klinično pomembna podaljšanja QTc (QT korekcija Fridericia [QTcF] ≥ 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 pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vendar pa je 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 hipomagnezemijo.

Tromboembolija

Občasno ($\geq 0,1\%$ in $< 1\%$) so poročali o občasnih povezavah 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 pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba 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 o epileptičnih napadih poročali občasno. Pri večini teh primerov so o teh napadih poročali že v preteklosti ali so bili navzoči dejavniki tveganja za epileptični napad.

Tardivne diskinezije

V primerjalnih študijah, ki so trajale eno leto ali manj, so olanzapin povezovali s statistično značilno manjšo incidenco diskinezij, ki se pojavijo 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. Priporočeno je redno merjenje krvnega tlaka pri bolnikih, starejših od 65 let.

Nenadna srčna smrt

V postmarketinških poročilih so pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, poročali o primerih nenadne srčne smrti. V retrospektivni opazovalni kohortni študiji so ugotovili, da je bilo tveganje za domnevno nenadno srčno smrt pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, približno dvakrat večje

kot pri bolnikih, ki niso jemali antipsihotikov. Študija je pokazala, da je bilo tveganje pri olanzapinu primerljivo s tveganjem pri atipičnih antipsihotikih, vključenih v skupno analizo.

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za uporabo pri zdravljenju otrok in mladostnikov. Študije pri bolnikih, starih 13-17 let kažejo na različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami v kazalcih presnove in zvišanih ravni prolaktina (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Fenilalanin

Zdravilo Olanzapin Glenmark tablete vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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. Opažali 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 nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

Olanzapin ne zavira glavnih izoencimov CYP450 v pogojih *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ni pričakovati takega 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 koncentracij 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 priporočena (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, da naj obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali nameravajo zanositi med zdravljenjem z olanzapinom. Ker pa so izkušnje pri človeku omejene, naj se olanzapin v nosečnosti uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. 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

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Najpogostejše poročani (opažene 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, levkopenija, nevtropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost, pireksija, artralgiya, zvišana alkalna fosfataza, visoka raven gama-glutamyltransferaze, visoka raven sečne kisline, visoka raven kreatin-fosfokinaze in edem.

Tabela neželenih učinkov

V naslednji tabeli so naštetí neželeni učinki in laboratorijske preiskave, ki so jih opazili iz spontanega poročanja in kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Naštetí izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: 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 (ocena ni možna iz danih podatkov).

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	Zvišane ravni holesterola ^{2,3} Zvišane ravni glukoze ⁴ Zvišane ravni 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) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Bolezni živčevja				
Zaspanost	Omotica Akatzija ⁶ Parkinsonizem ⁶ Diskinezije ⁶	Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnikih tveganja za epileptične napade ¹¹ Distonija (vključno z okulogiracijo) ¹¹ Tardivne diskinezije ¹¹ Amnezija ⁹ Disartrija Jecljanje ¹¹ Sindrom nemirnih nog ¹¹	Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) ¹² Odtagnitveni simptomi ^{7, 12}	
Srčne bolezni				
		Bradikardija Podaljšanje QT _c (glejte poglavje 4.4)	Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) ¹¹	
Žilne bolezni				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Trombembolija (vključno s pljučno embolijo)		

		in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
		Epistaksa ⁹		
Bolezni prebavil				
	Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti	Trebušna distenzija ⁹ Povečano izločanje slin ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
	Prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) ¹¹	
Bolezni kože in podkožja				
	Izpuščaj	Fotosenzitivnost e reakcije Alopecija		
				Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Bolezni sečil				
		Urinska inkontinenca, zastajanje urina Težave z začetkom mokrenja ¹¹		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				
				Odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk				
	Eretilna disfunkcija pri moških Zmanjšan libido pri moških in ženskah	Amenoreja Povečanje dojk Galaktoreja pri ženskah Ginekomastija/povečanje dojk pri moških	Priapizem ¹²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	Astenija Utrujenost			

	Oteklina Pireksija ¹⁰			
Preiskave				
Zvišane plazemske koncentracije prolaktina ⁸	Zvišana alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka raven kreatin-fosfokinaze ¹¹ Visoka raven gama-glutamilttransferaze ¹⁰ Visoka raven sečne kisline ¹⁰	Zvišan celokupni bilirubin		

¹Klinično 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 %).

²Povprečna povišanja vrednosti lipidov na tešče (celokupni holesterol, LDL holesterol in trigliceridi) so bila večja pri bolnikih brez očitne slabe regulacije lipidov na osnovi.

³Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 5,17$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l).

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

⁵Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 1,69$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih 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 večja, a se ni statistično značilno 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, slabost in bruhanje.

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

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

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

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

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

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 mesecev terapije, se je razmerje zvišanja povprečne 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 incidenco smrti in cerebrovaskularnih neželenih reakcij 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 pogostejše kot pri placebo poročali o poslabšanju simptomatologije Parkinsonove bolezni in halucinacijah.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo, je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo incidenco nevtropenije 4,1 %; možen vzročni dejavnik so lahko visoke plazemske ravni valproata. Olanzapin dan z litijem ali valproatom je povzročil zvišane ravni (≥ 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 osnovne. 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 ≥ 7 % z osnove pri 39,9 % bolnikov.

Pediatrska populacija

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

Naslednja tabela vključuje neželene učinke, ki so jih 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 (≥ 7 %) pojavlja pogostejše 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 neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

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

Zelo pogosti: Nizek celokupni bilirubin, visok GGT, zvišane plazemske koncentracije prolaktina¹⁶

¹³ S kratkotrajnim zdravljenjem (srednje trajanje 22 dni) povezano povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od osnovne 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 osnovne telesne mase.

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

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

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

Ravnanje

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Sproženje 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. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih aritmij je nujno spremljati delovanje kardiovaskularnega sistema. Skrbno zdravstveno nadzorovanje in opazovanje je treba nadaljevati, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Farmakodinamični učinki

Olanzapin je antipsihotik, 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 v skladu 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 katepsijo, 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.

Klinična učinkovitost

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preskušanjih 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 1481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih depresivnih simptomov (izhodiščna srednja vrednost 16,6 na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije), je prospektivna sekundarna analiza spremembe od izhodiščne do končne ocene razpoloženja pokazala statistično značilno izboljšanje ($p = 0,001$) v korist olanzapina ($-6,0$) 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 prejetanje 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 prejetanje 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

Nadzorovani podatki o učinkovitosti pri mladostnikih (starih 13 do 17 let) so omejeni na kratkoročne študije pri shizofreniji (6 tednov) in manji povezani z bipolarno I motnjo (3 tedni), ki vključujejo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmere, ki so ga začeli z 2,5 mg in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki povečali signifikantno več telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Nadzorovanih podatkov o vzdrževalnem učinku ali podatkov o dolgoročni varnosti ni (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Informacije o dolgoročni varnosti so primarno omejene na nenadzorovane podatke odprtih študij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Olanzapin se presnavlja v jetrih s potmi 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 pomembno manj farmakološke aktivnosti *in vivo* kot olanzapin. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina.

Izločanje

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

Pri zdravih starejših oseb (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 kakim 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).

Okvarjeno delovanje ledvic

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.

Jetrna okvara

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

Kadirci

V primerjavi nekadircev s kadirci (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 nekadircih v primerjavi s kadirci. 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.

Pediatrična populacija

Mladostniki (stari 13 do 17 let): Farmakokinetika olanzapina je podobna pri mladostnikih in odraslih. V kliničnih študijah je bila povprečna izpostavitve približno 27 % višja pri mladostnikih. Demografske razlike med mladostniki in odraslimi vključujejo nižjo povprečno telesno maso ter manj mladostnikov je bilo kadircev. Možno je, da taki dejavniki vplivajo na višjo povprečno izpostavitve, 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 oslabelelost 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 epitela nožnice in mlečne žleze.

Hematološka toksičnost

Pri vsaki vrsti so odkrili učinke na hematološke parametre, vključno 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 cikle, 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 v ravneh aktivnosti potomcev.

Mutagenost

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

Kancerogenost

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol E 421
mikrokristalna celuloza
aspartam E 951
krospovidon
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti v škatlah po 28 & 56 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Češka

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

EU/1/09/597/001
EU/1/09/597/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 11.12. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 11.12.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Olazax 7,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 7,5 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim delovanjem: Ena tableta vsebuje 0,35 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Rumene, okrogle, ploščate tablete z zaobljenim robom in oznako 'C' na eni strani.

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, nadaljujte zdravljenje za preprečevanje ponovnega pojava bolezni 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 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.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Okvarjeno ledvično in/ali jetrno delovanje

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.

Kadilci

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za nekadilce ni treba rutinsko spreminjati glede na kadilce. Kajenje lahko sproži presnavljanje olanzapina. Priporočljivo je klinično spremljanje, po potrebi pa tudi povečanje odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.5).

Ob navzočnosti 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.

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

Pediatrična populacija

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Psihoza, povezana z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami zaradi povečane umrljivosti in tveganja za cerebrovaskularne dogodke. V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom (ki so trajali 6-12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), je bilo 2-kratno povečanje incidence smrti pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja incidenca smrtnosti 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 incidenca smrti, neodvisno od omenjenih dejavnikov tveganja, večja pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom, kot pri bolnikih zdravljenih s placebom.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih 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 cerebrovaskularni 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 priporočena. 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 prejemale 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 zvišana 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 (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba prekiniti zdravljenje z vsemi antipsihotiki, vključno z olanzapinom.

Hiperglikemija in diabetes

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

Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom opažali neželene spremembe lipidov (glejte poglavje 4.8). Na spremembe lipidov se je potrebno odzvati kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj lipidov. Bolnike, zdravljene s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Olanzapine, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato vsakih 5 let.

Antiholinergično delovanje

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

Jetrno delovanje

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT, AST, posebno na začetku zdravljenja. Pri bolnikih s zvišano 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, je potrebna previdnost. 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 prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo. To velja tudi za bolnike, pri katerih se je v preteklosti pojavilo z zdravili povzročeno zavirno delovanje kostnega mozga ali so prejeli zdravila, toksična za kostni mozeg, pri bolnikih z zavirnim delovanjem 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

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

QT interval

V kliničnih preskušanjih so bila klinično pomembna podaljšanja QTc (QT korekcija Fridericia [QTcF] ≥ 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 pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vendar pa je 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 hipomagnezemijo.

Tromboembolija

Občasno ($\geq 0,1\%$ in $< 1\%$) so poročali o občasnih povezavah 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 pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba 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 o epileptičnih napadih poročali občasno. Pri večini teh primerov so o teh napadih poročali že v preteklosti ali so bili navzoči dejavniki tveganja za epileptični napad.

Tardivne diskinezije

V primerjalnih študijah, ki so trajale eno leto ali manj, so olanzapin povezovali s statistično značilno manjšo incidenco diskinezij, ki se pojavijo 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. Priporočeno je redno merjenje krvnega tlaka pri bolnikih, starejših od 65 let.

Nenadna srčna smrt

V postmarketinških poročilih so pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, poročali o primerih nenadne srčne smrti. V retrospektivni opazovalni kohortni študiji so ugotovili, da je bilo tveganje za domnevno nenadno srčno smrt pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, približno dvakrat večje

kot pri bolnikih, ki niso jemali antipsihotikov. Študija je pokazala, da je bilo tveganje pri olanzapinu primerljivo s tveganjem pri atipičnih antipsihotikih, vključenih v skupno analizo.

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za uporabo pri zdravljenju otrok in mladostnikov. Študije pri bolnikih, starih 13-17 let kažejo na različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami v kazalcih presnove in zvišanih ravni prolaktina (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Fenilalanin

Zdravilo Olanzapin Glenmark tablete vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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. Opažali 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 nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

Olanzapin ne zavira glavnih izoencimov CYP450 v pogojih *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ni pričakovati takega 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 koncentracij 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 priporočena (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, da naj obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali nameravajo zanositi med zdravljenjem z olanzapinom. Ker pa so izkušnje pri človeku omejene, naj se olanzapin v nosečnosti uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. 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

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Najpogostejše poročani (opažene 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, levkopenija, nevtropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost, pireksija, artralgijska, zvišana alkalna fosfataza, visoka raven gama-glutamyltransferaze, visoka raven sečne kisline, visoka raven kreatin-fosfokinaze in edem.

Tabela neželenih učinkov

V naslednji tabeli so naštetí neželeni učinki in laboratorijske preiskave, ki so jih opazili iz spontanega poročanja in kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Naštetí izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: 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 (ocena ni možna iz danih podatkov).

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	Zvišane ravni holesterola ^{2,3} Zvišane ravni glukoze ⁴ Zvišane ravni 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) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Bolezni živčevja				
Zaspanost	Omotica Akatzija ⁶ Parkinsonizem ⁶ Diskinezije ⁶	Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnikih tveganja za epileptične napade ¹¹ Distonija (vključno z okulogiracijo) ¹¹ Tardivne diskinezije ¹¹ Amnezija ⁹ Disartrija Jecljanje ¹¹ Sindrom nemirnih nog ¹¹	Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) ¹² Odtagnitveni simptomi ^{7, 12}	
Srčne bolezni				
		Bradikardija Podaljšanje QT _c (glejte poglavje 4.4)	Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) ¹¹	
Žilne bolezni				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Trombembolija (vključno s pljučno embolijo)		

		in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
		Epistaksa ⁹		
Bolezni prebavil				
	Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti	Trebušna distenzija ⁹ Povečano izločanje slin ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
	Prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) ¹¹	
Bolezni kože in podkožja				
	Izpuščaj	Fotosenzitivnost e reakcije Alopecija		
				Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Bolezni sečil				
		Urinska inkontinenca, zastajanje urina Težave z začetkom mokrenja ¹¹		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				
				Odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk				
	Eretilna disfunkcija pri moških Zmanjšan libido pri moških in ženskah	Amenoreja Povečanje dojk Galaktoreja pri ženskah Ginekomastija/povečanje dojk pri moških	Priapizem ¹²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	Astenija Utrujenost			

	Oteklina Pireksija ¹⁰			
Preiskave				
Zvišane plazemske koncentracije prolaktina ⁸	Zvišana alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka raven kreatin-fosfokinaze ¹¹ Visoka raven gama-glutamilttransferaze ¹⁰ Visoka raven sečne kisline ¹⁰	Zvišan celokupni bilirubin		

¹Klinično 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 %).

²Povprečna povišanja vrednosti lipidov na tešče (celokupni holesterol, LDL holesterol in trigliceridi) so bila večja pri bolnikih brez očitne slabe regulacije lipidov na osnovi.

³Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 5,17$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l).

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

⁵Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 1,69$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih 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 večja, a se ni statistično značilno 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, slabost in bruhanje.

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

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

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

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

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

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 mesecev terapije, se je razmerje zvišanja povprečne 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 incidenco smrti in cerebrovaskularnih neželenih reakcij 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 simptomatologije Parkinsonove bolezni in halucinacijah.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo, je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo incidenco nevtropenije 4,1 %; možen vzročni dejavnik so lahko visoke plazemske ravni valproata. Olanzapin dan z litijem ali valproatom je povzročil zvišane ravni (≥ 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 osnovne. 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 ≥ 7 % z osnove pri 39,9 % bolnikov.

Pediatrična populacija

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

Naslednja tabela vključuje neželene učinke, ki so jih 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 (≥ 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 neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

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

Zelo pogosti: Nizek celokupni bilirubin, visok GGT, zvišane plazemske koncentracije prolaktina¹⁶

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

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

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

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

Ravnanje

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Sproženje 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. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih aritmij je nujno spremljati delovanje kardiovaskularnega sistema. Skrbno zdravstveno nadzorovanje in opazovanje je treba nadaljevati, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Farmakodinamični učinki

Olanzapin je antipsihotik, 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 v skladu 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 mezolimbčnih (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.

Klinična učinkovitost

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preskušanjih 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 1481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih depresivnih simptomov (izhodiščna srednja vrednost 16,6 na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije), je prospektivna sekundarna analiza spremembe od izhodiščne do končne ocene razpoloženja pokazala statistično značilno izboljšanje ($p = 0,001$) v korist olanzapina ($-6,0$) 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 prejetje 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 prejetje 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

Nadzorovani podatki o učinkovitosti pri mladostnikih (starih 13 do 17 let) so omejeni na kratkoročne študije pri shizofreniji (6 tednov) in manji povezani z bipolarno I motnjo (3 tedni), ki vključujejo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmere, ki so ga začeli z 2,5 mg in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki povečali signifikantno več telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Nadzorovanih podatkov o vzdrževalnem učinku ali podatkov o dolgoročni varnosti ni (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Informacije o dolgoročni varnosti so primarno omejene na nenadzorovane podatke odprtih študij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Olanzapin se presnavlja v jetrih s potmi 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 pomembno manj farmakološke aktivnosti *in vivo* kot olanzapin. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina.

Izločanje

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

Pri zdravih starejših oseb (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 kakim 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).

Okvarjeno delovanje ledvic

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.

Jetrna okvara

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

Kadirci

V primerjavi nekadircev s kadirci (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 nekadircih v primerjavi s kadirci. 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.

Pediatrska populacija

Mladostniki (stari 13 do 17 let): Farmakokinetika olanzapina je podobna pri mladostnikih in odraslih. V kliničnih študijah je bila povprečna izpostavitve približno 27 % višja pri mladostnikih. Demografske razlike med mladostniki in odraslimi vključujejo nižjo povprečno telesno maso ter manj mladostnikov je bilo kadircev. Možno je, da taki dejavniki vplivajo na višjo povprečno izpostavitve, 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 oslabelelost 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 epitelijske nožnice in mlečne žleze.

Hematološka toksičnost

Pri vsaki vrsti so odkrili učinke na hematološke parametre, vključno 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 cikle, 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 v ravneh aktivnosti potomcev.

Mutagenost

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

Kancerogenost

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol E 421
mikrokristalna celuloza
aspartam E 951
krospovidon
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti v škatlah po 28 & 56 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

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

EU/1/09/597/002
EU/1/09/597/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 11.12. 2009

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Olazax 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 0,46 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Rumene, okrogle, ploščate tablete z zaobljenim robom, z oznako 'OL' na eni strani in oznako 'D' na drugi strani.

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, nadaljujte zdravljenje za preprečevanje ponovnega pojava bolezni 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 bipolarnе motnje se lahko dnevni odmerek na podlagi individualnega kliničnega stanja kasneje prilagodi v razponu 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.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Okvarjeno ledvično in/ali jetrno delovanje

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.

Kadilci

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za nekadilce ni treba rutinsko spreminjati glede na kadilce. Kajenje lahko sproži presnavljanje olanzapina. Priporočljivo je klinično spremljanje, po potrebi pa tudi povečanje odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.5).

Ob navzočnosti 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.

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

Pediatrska populacija

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Psihoza, povezana z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami zaradi povečane umrljivosti in tveganja za cerebrovaskularne dogodke. V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom (ki so trajali 6-12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), je bilo 2-kratno povečanje incidence smrti pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja incidenca smrtnosti 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 incidenca smrti, neodvisno od omenjenih dejavnikov tveganja, večja pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom, kot pri bolnikih zdravljenih s placebom.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih 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 cerebrovaskularni 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 priporočena. 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 prejetju najnižjega učinkovitega odmerka antiparkinsonskih zdravil (dopaminskih agonistov) ter da so ves čas študije prejemale 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 zvišana 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 (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba prekiniti zdravljenje z vsemi antipsihotiki, vključno z olanzapinom.

Hiperglikemija in diabetes

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

Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom opažali neželene spremembe lipidov (glejte poglavje 4.8). Na spremembe lipidov se je potrebno odzvati kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj lipidov. Bolnike, zdravljen s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Olanzapine, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato vsakih 5 let.

Antiholinergično delovanje

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

Jetno delovanje

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT, AST, posebno na začetku zdravljenja. Pri bolnikih s zvišano 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, je potrebna previdnost. 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 prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo. To velja tudi za bolnike, pri katerih se je v preteklosti pojavilo z zdravili povzročeno zavirno delovanje kostnega mozga ali so prejeli zdravila, toksična za kostni mozeg, pri bolnikih z zavirnim delovanjem 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

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

QT interval

V kliničnih preskušanjih so bila klinično pomembna podaljšanja QTc (QT korekcija Fridericia [QTcF] ≥ 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 pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vendar pa je 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 hipomagnezemijo.

Tromboembolija

Občasno ($\geq 0,1\%$ in $< 1\%$) 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 pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba 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 o epileptičnih napadih poročali občasno. Pri večini teh primerov so o teh napadih poročali že v preteklosti ali so bili navzoči dejavniki tveganja za epileptični napad.

Tardivne diskinezije

V primerjalnih študijah, ki so trajale eno leto ali manj, so olanzapin povezovali s statistično značilno manjšo incidenco diskinezij, ki se pojavijo 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. Priporočeno je redno merjenje krvnega tlaka pri bolnikih, starejših od 65 let.

Nenadna srčna smrt

V postmarketinških poročilih so pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, poročali o primerih nenadne srčne smrti. V retrospektivni opazovalni kohortni študiji so ugotovili, da je bilo tveganje za domnevno nenadno srčno smrt pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, približno dvakrat večje

kot pri bolnikih, ki niso jemali antipsihotikov. Študija je pokazala, da je bilo tveganje pri olanzapinu primerljivo s tveganjem pri atipičnih antipsihotikih, vključenih v skupno analizo.

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za uporabo pri zdravljenju otrok in mladostnikov. Študije pri bolnikih, starih 13-17 let kažejo na različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami v kazalcih presnove in zvišanih ravni prolaktina (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Fenilalanin

Zdravilo Olanzapin Glenmark tablete vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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. Opažali 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 prejemaajo 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 nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

Olanzapin ne zavira glavnih izoencimov CYP450 v pogojih *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ni pričakovati takega 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 koncentracij 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 priporočena (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, da naj obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali nameravajo zanositi med zdravljenjem z olanzapinom. Ker pa so izkušnje pri človeku omejene, naj se olanzapin v nosečnosti uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. 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

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Najpogostejše poročani (opažene 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, levkopenija, nevtropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost, pireksija, artralgiya, zvišana alkalna fosfataza, visoka raven gama-glutamyltransferaze, visoka raven sečne kisline, visoka raven kreatin-fosfokinaze in edem.

Tabela neželenih učinkov

V naslednji tabeli so naštetí neželeni učinki in laboratorijske preiskave, ki so jih opazili iz spontanega poročanja in kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Naštetí izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: 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 (ocena ni možna iz danih podatkov).

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	Zvišane ravni holesterola ^{2,3} Zvišane ravni glukoze ⁴ Zvišane ravni 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) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Bolezni živčevja				
Zaspanost	Omotica Akatizija ⁶ Parkinsonizem ⁶ Diskinezije ⁶	Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnikih tveganja za epileptične napade ¹¹ Distonija (vključno z okulogiracijo) ¹¹ Tardivne diskinezije ¹¹ Amnezija ⁹ Disartrija Jecljanje ¹¹ Sindrom nemirnih nog ¹¹	Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) ¹² Odtagnitveni simptomi ^{7, 12}	
Srčne bolezni				
		Bradikardija Podaljšanje QT _c (glejte poglavje 4.4)	Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) ¹¹	
Žilne bolezni				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Trombembolija (vključno s pljučno embolijo)		

		in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
		Epistaksa ⁹		
Bolezni prebavil				
	Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti	Trebušna distenzija ⁹ Povečano izločanje slin ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
	Prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) ¹¹	
Bolezni kože in podkožja				
	Izpuščaj	Fotosenzitivnost e reakcije Alopecija		
				Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Bolezni sečil				
		Urinska inkontinenca, zastajanje urina Težave z začetkom mokrenja ¹¹		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				
				Odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk				
	Eretilna disfunkcija pri moških Zmanjšan libido pri moških in ženskah	Amenoreja Povečanje dojk Galaktoreja pri ženskah Ginekomastija/povečanje dojk pri moških	Priapizem ¹²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	Astenija Utrujenost			

	Oteklina Pireksija ¹⁰			
Preiskave				
Zvišane plazemske koncentracije prolaktina ⁸	Zvišana alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka raven kreatin-fosfokinaze ¹¹ Visoka raven gama-glutamilttransferaze ¹⁰ Visoka raven sečne kisline ¹⁰	Zvišan celokupni bilirubin		

¹Klinično 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 %).

²Povprečna povišanja vrednosti lipidov na tešče (celokupni holesterol, LDL holesterol in trigliceridi) so bila večja pri bolnikih brez očitne slabe regulacije lipidov na osnovi.

³Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 5,17$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l).

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

⁵Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 1,69$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih 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 večja, a se ni statistično značilno 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, slabost in bruhanje.

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

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

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

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

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

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 mesecev terapije, se je razmerje zvišanja povprečne 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 incidenco smrti in cerebrovaskularnih neželenih reakcij 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 pogostejše kot pri placebo poročali o poslabšanju simptomatologije Parkinsonove bolezni in halucinacijah.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo, je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo incidenco nevtropenije 4,1 %; možen vzročni dejavnik so lahko visoke plazemske ravni valproata. Olanzapin dan z litijem ali valproatom je povzročil zvišane ravni (≥ 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 osnovne. 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 ≥ 7 % z osnove pri 39,9 % bolnikov.

Pediatrska populacija

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

Naslednja tabela vključuje neželene učinke, ki so jih 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 (≥ 7 %) pojavlja pogostejše 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 neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

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

Zelo pogosti: Nizek celokupni bilirubin, visok GGT, zvišane plazemske koncentracije prolaktina¹⁶

¹³ S kratkotrajnim zdravljenjem (srednje trajanje 22 dni) povezano povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od osnovne 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 osnovne telesne mase.

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

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

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

Ravnanje

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Sproženje 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. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih aritmij je nujno spremljati delovanje kardiovaskularnega sistema. Skrbno zdravstveno nadzorovanje in opazovanje je treba nadaljevati, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Farmakodinamični učinki

Olanzapin je antipsihotik, 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 v skladu 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 katepsijo, 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.

Klinična učinkovitost

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preskušanjih 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 1481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih depresivnih simptomov (izhodiščna srednja vrednost 16,6 na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije), je prospektivna sekundarna analiza spremembe od izhodiščne do končne ocene razpoloženja pokazala statistično značilno izboljšanje ($p = 0,001$) v korist olanzapina ($-6,0$) 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 prejetje 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 prejetje 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

Nadzorovani podatki o učinkovitosti pri mladostnikih (starih 13 do 17 let) so omejeni na kratkoročne študije pri shizofreniji (6 tednov) in manji povezani z bipolarno I motnjo (3 tedni), ki vključujejo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmere, ki so ga začeli z 2,5 mg in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki povečali signifikantno več telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Nadzorovanih podatkov o vzdrževalnem učinku ali podatkov o dolgoročni varnosti ni (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Informacije o dolgoročni varnosti so primarno omejene na nenadzorovane podatke odprtih študij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Olanzapin se presnavlja v jetrih s potmi 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 pomembno manj farmakološke aktivnosti *in vivo* kot olanzapin. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina.

Izločanje

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

Pri zdravih starejših oseb (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 kakim 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).

Okvarjeno delovanje ledvic

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.

Jetrna okvara

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

Kadirci

V primerjavi nekadircev s kadirci (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 nekadircih v primerjavi s kadirci. 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.

Pediatrična populacija

Mladostniki (stari 13 do 17 let): Farmakokinetika olanzapina je podobna pri mladostnikih in odraslih. V kliničnih študijah je bila povprečna izpostavitve približno 27 % višja pri mladostnikih. Demografske razlike med mladostniki in odraslimi vključujejo nižjo povprečno telesno maso ter manj mladostnikov je bilo kadircev. Možno je, da taki dejavniki vplivajo na višjo povprečno izpostavitve, 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 oslabelelost 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 epitela nožnice in mlečne žleze.

Hematološka toksičnost

Pri vsaki vrsti so odkrili učinke na hematološke parametre, vključno 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 cikle, 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 v ravneh aktivnosti potomcev.

Mutagenost

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

Kancerogenost

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol E 421
mikrokristalna celuloza
aspartam E 951
krospovidon
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti v škatlah po 28 & 56 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

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

EU/1/09/597/003
EU/1/09/597/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 11.12. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 11.12. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Olazax 15 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 15 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 0,69 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Rumene, okrogle, ploščate tablete z zaobljenim robom, z oznako 'OL' na eni strani in oznako 'E' na drugi strani.

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, nadaljujte zdravljenje za preprečevanje ponovnega pojava bolezni 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 bipolarnе motnje se lahko dnevni odmerek na podlagi individualnega kliničnega stanja kasneje prilagodi v razponu 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.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Okvarjeno ledvično in/ali jetrno delovanje

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.

Kadilci

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za nekadilce ni treba rutinsko spreminjati glede na kadilce. Kajenje lahko sproži presnavljanje olanzapina. Priporočljivo je klinično spremljanje, po potrebi pa tudi povečanje odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.5).

Ob navzočnosti 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.

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

Pediatrična populacija

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Psihoza, povezana z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami zaradi povečane umrljivosti in tveganja za cerebrovaskularne dogodke. V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom (ki so trajali 6-12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), je bilo 2-kratno povečanje incidence smrti pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja incidenca smrtnosti 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 incidenca smrti, neodvisno od omenjenih dejavnikov tveganja, večja pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom, kot pri bolnikih zdravljenih s placebom.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih 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 cerebrovaskularni 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 priporočena. 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 prejetju najnižjega učinkovitega odmerka antiparkinsonskih zdravil (dopaminskih agonistov) ter da so ves čas študije prejemale 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 zvišana 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 (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba prekiniti zdravljenje z vsemi antipsihotiki, vključno z olanzapinom.

Hiperglikemija in diabetes

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

Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom opažali neželene spremembe lipidov (glejte poglavje 4.8). Na spremembe lipidov se je potrebno odzvati kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj lipidov. Bolnike, zdravljen s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Olanzapine, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato vsakih 5 let.

Antiholinergično delovanje

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

Jetno delovanje

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT, AST, posebno na začetku zdravljenja. Pri bolnikih s zvišano 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, je potrebna previdnost. 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 prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo. To velja tudi za bolnike, pri katerih se je v preteklosti pojavilo z zdravili povzročeno zavirno delovanje kostnega mozga ali so prejeli zdravila, toksična za kostni mozeg, pri bolnikih z zavirnim delovanjem 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

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

QT interval

V kliničnih preskušanjih so bila klinično pomembna podaljšanja QTc (QT korekcija Fridericia [QTcF] ≥ 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 pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vendar pa je 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 hipomagnezijo.

Tromboembolija

Občasno ($\geq 0,1\%$ in $< 1\%$) 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 pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba 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 o epileptičnih napadih poročali občasno. Pri večini teh primerov so o teh napadih poročali že v preteklosti ali so bili navzoči dejavniki tveganja za epileptični napad.

Tardivne diskinezije

V primerjalnih študijah, ki so trajale eno leto ali manj, so olanzapin povezovali s statistično značilno manjšo incidenco diskinezij, ki se pojavijo 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. Priporočeno je redno merjenje krvnega tlaka pri bolnikih, starejših od 65 let.

Nenadna srčna smrt

V postmarketinških poročilih so pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, poročali o primerih nenadne srčne smrti. V retrospektivni opazovalni kohortni študiji so ugotovili, da je bilo tveganje za

domnevno nenadno srčno smrt pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, približno dvakrat večje kot pri bolnikih, ki niso jemali antipsihotikov. Študija je pokazala, da je bilo tveganje pri olanzapinu primerljivo s tveganjem pri atipičnih antipsihotikih, vključenih v skupno analizo.

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za uporabo pri zdravljenju otrok in mladostnikov. Študije pri bolnikih, starih 13-17 let kažejo na različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami v kazalcih presnove in zvišanih ravni prolaktina (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Fenilalanin

Zdravilo Olanzapin Glenmark tablete vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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. Opažali 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 prejemaajo 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 nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

Olanzapin ne zavira glavnih izoencimov CYP450 v pogojih *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ni pričakovati kekega 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 koncentracij 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 priporočena (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, da naj obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali nameravajo zanositi med zdravljenjem z olanzapinom. Ker pa so izkušnje pri človeku omejene, naj se olanzapin v nosečnosti uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. 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

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Najpogostejše poročani (opažene 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, levkopenija, nevtropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaji, astenija, utrujenost, pireksija, artralgijska, zvišana alkalna fosfataza, visoka raven gama-glutamilttransferaze, visoka raven sečne kisline, visoka raven kreatin-fosfokinaze in edem.

Tabela neželenih učinkov

V naslednji tabeli so naštetí neželeni učinki in laboratorijske preiskave, ki so jih opazili iz spontanega poročanja in kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Naštetí izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: 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 (ocena ni možna iz danih podatkov).

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	Zvišane ravni holesterola ^{2,3} Zvišane ravni glukoze ⁴ Zvišane ravni 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) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Bolezni živčevja				
Zaspanost	Omotica Akatzija ⁶ Parkinsonizem ⁶ Diskinezije ⁶	Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnikih tveganja za epileptične napade ¹¹ Distonija (vključno z okulogiracijo) ¹¹ Tardivne diskinezije ¹¹ Amnezija ⁹ Disartrija Jecljanje ¹¹ Sindrom nemirnih nog ¹¹	Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) ¹² Odtagnitveni simptomi ^{7, 12}	
Srčne bolezni				
		Bradikardija Podaljšanje QT _c (glejte poglavje 4.4)	Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) ¹¹	
Žilne bolezni				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Trombembolija (vključno s pljučno embolijo)		

		in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
		Epistaksa ⁹		
Bolezni prebavil				
	Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti	Trebušna distenzija ⁹ Povečano izločanje slin ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
	Prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) ¹¹	
Bolezni kože in podkožja				
	Izpuščaj	Fotosenzitivnost e reakcije Alopecija		
				Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Bolezni sečil				
		Urinska inkontinenca, zastajanje urina Težave z začetkom mokrenja ¹¹		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				
				Odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk				
	Eretilna disfunkcija pri moških Zmanjšan libido pri moških in ženskah	Amenoreja Povečanje dojk Galaktoreja pri ženskah Ginekomastija/povečanje dojk pri moških	Priapizem ¹²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	Astenija Utrujenost			

	Oteklina Pireksija ¹⁰			
Preiskave				
Zvišane plazemske koncentracije prolaktina ⁸	Zvišana alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka raven kreatin-fosfokinaze ¹¹ Visoka raven gama-glutamilttransferaze ¹⁰ Visoka raven sečne kisline ¹⁰	Zvišan celokupni bilirubin		

¹Klinično 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 %).

²Povprečna povišanja vrednosti lipidov na tešče (celokupni holesterol, LDL holesterol in trigliceridi) so bila večja pri bolnikih brez očitne slabe regulacije lipidov na osnovi.

³Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 5,17$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l).

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

⁵Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 1,69$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih 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 večja, a se ni statistično značilno 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, slabost in bruhanje.

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

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

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

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

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

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 mesecev terapije, se je razmerje zvišanja povprečne 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 incidenco smrti in cerebrovaskularnih neželenih reakcij 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 pogostejše kot pri placebu poročali o poslabšanju simptomatologije Parkinsonove bolezni in halucinacijah.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo, je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo incidenco nevtropenije 4,1 %; možen vzročni dejavnik so lahko visoke plazemske ravni valproata. Olanzapin dan z litijem ali valproatom je povzročil zvišane ravni (≥ 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 osnovne. 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 ≥ 7 % z osnove pri 39,9 % bolnikov.

Pediatrična populacija

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

Naslednja tabela vključuje neželene učinke, ki so jih 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 (≥ 7 %) pojavlja pogostejše 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 neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

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

Zelo pogosti: Nizek celokupni bilirubin, visok GGT, zvišane plazemske koncentracije prolaktina¹⁶

¹³ S kratkotrajnim zdravljenjem (srednje trajanje 22 dni) povezano povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od osnovne 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 osnovne telesne mase.

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

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

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

Ravnanje

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Sproženje 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. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih aritmij je nujno spremljati delovanje kardiovaskularnega sistema. Skrbno zdravstveno nadzorovanje in opazovanje je treba nadaljevati, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Farmakodinamični učinki

Olanzapin je antipsihotik, 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 v skladu 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 katepsijo, 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.

Klinična učinkovitost

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preskušanjih 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 1481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih depresivnih simptomov (izhodiščna srednja vrednost 16,6 na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije), je prospektivna sekundarna analiza spremembe od izhodiščne do končne ocene razpoloženja pokazala statistično značilno izboljšanje ($p = 0,001$) v korist olanzapina ($-6,0$) 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 prejetanje 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 prejetanje 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

Nadzorovani podatki o učinkovitosti pri mladostnikih (starih 13 do 17 let) so omejeni na kratkoročne študije pri shizofreniji (6 tednov) in manji povezani z bipolarno I motnjo (3 tedni), ki vključujejo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmere, ki so ga začeli z 2,5 mg in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki povečali signifikantno več telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Nadzorovanih podatkov o vzdrževalnem učinku ali podatkov o dolgoročni varnosti ni (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Informacije o dolgoročni varnosti so primarno omejene na nenadzorovane podatke odprtih študij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Olanzapin se presnavlja v jetrih s potmi 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 pomembno manj farmakološke aktivnosti *in vivo* kot olanzapin. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina.

Izločanje

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

Pri zdravih starejših oseb (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 kakim 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).

Okvarjeno delovanje ledvic

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.

Jetrna okvara

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

Kadirci

V primerjavi nekadircev s kadirci (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 nekadircih v primerjavi s kadirci. 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.

Pediatrska populacija

Mladostniki (stari 13 do 17 let): Farmakokinetika olanzapina je podobna pri mladostnikih in odraslih. V kliničnih študijah je bila povprečna izpostavitve približno 27 % višja pri mladostnikih. Demografske razlike med mladostniki in odraslimi vključujejo nižjo povprečno telesno maso ter manj mladostnikov je bilo kadircev. Možno je, da taki dejavniki vplivajo na višjo povprečno izpostavitve, 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 oslabelelost 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 epitela nožnice in mlečne žleze.

Hematološka toksičnost

Pri vsaki vrsti so odkrili učinke na hematološke parametre, vključno 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 cikle, 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 v ravneh aktivnosti potomcev.

Mutagenost

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

Kancerogenost

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol E 421
mikrokristalna celuloza
aspartam E 951
krospovidon
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti v škatlah po 28 & 56 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

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

EU/1/09/597/004
EU/1/09/597/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 11.12. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 11.12.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Olazax 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 0,92 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Rumene, okrogle, ploščate tablete z zaobljenim robom, z oznako 'OL' na eni strani in oznako 'F' na drugi strani.

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, nadaljujte zdravljenje za preprečevanje ponovnega pojava bolezni 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 bipolarnе motnje se lahko dnevni odmerek na podlagi individualnega kliničnega stanja kasneje prilagodi v razponu 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.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Okvarjeno ledvično in/ali jetrno delovanje

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.

Kadilci

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za nekadilce ni treba rutinsko spreminjati glede na kadilce. Kajenje lahko sproži presnavljanje olanzapina. Priporočljivo je klinično spremljanje, po potrebi pa tudi povečanje odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.5).

Ob navzočnosti 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.

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

Pediatrična populacija

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Psihoza, povezana z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami zaradi povečane umrljivosti in tveganja za cerebrovaskularne dogodke. V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom (ki so trajali 6-12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), je bilo 2-kratno povečanje incidence smrti pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja incidenca smrtnosti 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 incidenca smrti, neodvisno od omenjenih dejavnikov tveganja, večja pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom, kot pri bolnikih zdravljenih s placebom.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih 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 cerebrovaskularni 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 priporočena. 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 zvišana 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 (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba prekiniti zdravljenje z vsemi antipsihotiki, vključno z olanzapinom.

Hiperglikemija in diabetes

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

Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom opažali neželene spremembe lipidov (glejte poglavje 4.8). Na spremembe lipidov se je potrebno odzvati kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj lipidov. Bolnike, zdravljen s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom Olanzapine, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato vsakih 5 let.

Antiholinergično delovanje

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

Jetno delovanje

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT, AST, posebno na začetku zdravljenja. Pri bolnikih s zvišano 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, je potrebna previdnost. 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 prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo. To velja tudi za bolnike, pri katerih se je v preteklosti pojavilo z zdravili povzročeno zavrtlo delovanje kostnega mozga ali so prejeli zdravila, toksična za kostni mozeg, pri bolnikih z zavrtim delovanjem 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

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

QT interval

V kliničnih preskušanjih so bila klinično pomembna podaljšanja QTc (QT korekcija Fridericia [QTcF] ≥ 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 pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vendar pa je 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 hipomagnezemijo.

Tromboembolija

Občasno ($\geq 0,1\%$ in $< 1\%$) so poročali o občasnih povezavah 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 pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba 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 o epileptičnih napadih poročali občasno. Pri večini teh primerov so o teh napadih poročali že v preteklosti ali so bili navzoči dejavniki tveganja za epileptični napad.

Tardivne diskinezije

V primerjalnih študijah, ki so trajale eno leto ali manj, so olanzapin povezovali s statistično značilno manjšo incidenco diskinezij, ki se pojavijo 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 zdravila. 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. Priporočeno je redno merjenje krvnega tlaka pri bolnikih, starejših od 65 let.

Nenadna srčna smrt

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

Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za uporabo pri zdravljenju otrok in mladostnikov. Študije pri bolnikih, starih 13-17 let kažejo na različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami v kazalcih presnove in zvišanih ravni prolaktina (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Fenilalanin

Zdravilo Olanzapin Glenmark tablete vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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. Opažali 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 nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

Olanzapin ne zavira glavnih izoencimov CYP450 v pogojih *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ni pričakovati takega 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 koncentracij 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 priporočena (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, da naj obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali nameravajo zanositi med zdravljenjem z olanzapinom. Ker pa so izkušnje pri človeku omejene, naj se olanzapin v nosečnosti uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. 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

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Najpogostejše poročani (opažene 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, levkopenija, nevtropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost, pireksija, artralgijska, zvišana alkalna fosfataza, visoka raven gama-glutamilttransferaze, visoka raven sečne kisline, visoka raven kreatin-fosfokinaze in edem.

Tabela neželenih učinkov

V naslednji tabeli so naštetí neželeni učinki in laboratorijske preiskave, ki so jih opazili iz spontanega poročanja in kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Naštetí izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: 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 (ocena ni možna iz danih podatkov).

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	Zvišane ravni holesterola ^{2,3} Zvišane ravni glukoze ⁴ Zvišane ravni 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) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Bolezni živčevja				
Zaspanost	Omotica Akatzija ⁶ Parkinsonizem ⁶ Diskinezije ⁶	Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnikih tveganja za epileptične napade ¹¹ Distonija (vključno z okulogiracijo) ¹¹ Tardivne diskinezije ¹¹ Amnezija ⁹ Disartrija Jecljanje ¹¹ Sindrom nemirnih nog ¹¹	Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) ¹² Odtagnitveni simptomi ^{7, 12}	
Srčne bolezni				
		Bradikardija Podaljšanje QT _c (glejte poglavje 4.4)	Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) ¹¹	
Žilne bolezni				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Trombembolija (vključno s pljučno embolijo)		

		in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
		Epistaksa ⁹		
Bolezni prebavil				
	Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti	Trebušna distenzija ⁹ Povečano izločanje slin ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
	Prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) ¹¹	
Bolezni kože in podkožja				
	Izpuščaj	Fotosenzitivnost e reakcije Alopecija		
				Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Bolezni sečil				
		Urinska inkontinenca, zastajanje urina Težave z začetkom mokrenja ¹¹		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				
				Odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk				
	Eretilna disfunkcija pri moških Zmanjšan libido pri moških in ženskah	Amenoreja Povečanje dojk Galaktoreja pri ženskah Ginekomastija/povečanje dojk pri moških	Priapizem ¹²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	Astenija Utrujenost			

	Oteklina Pireksija ¹⁰			
Preiskave				
Zvišane plazemske koncentracije prolaktina ⁸	Zvišana alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka raven kreatin-fosfokinaze ¹¹ Visoka raven gama-glutamilttransferaze ¹⁰ Visoka raven sečne kisline ¹⁰	Zvišan celokupni bilirubin		

¹Klinično 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 %).

²Povprečna povišanja vrednosti lipidov na tešče (celokupni holesterol, LDL holesterol in trigliceridi) so bila večja pri bolnikih brez očitne slabe regulacije lipidov na osnovi.

³Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 5,17$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) na visoke ($\geq 6,2$ mmol/l).

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

⁵Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ($< 1,69$ mmol/l), ki so se povišale na visoke ($\geq 2,26$ mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih 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 večja, a se ni statistično značilno 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, slabost in bruhanje.

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

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

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

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

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

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 mesecev terapije, se je razmerje zvišanja povprečne 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 incidenco smrti in cerebrovaskularnih neželenih reakcij 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 simptomatologije Parkinsonove bolezni in halucinacijah.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo, je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo incidenco nevtropenije 4,1 %; možen vzročni dejavnik so lahko visoke plazemske ravni valproata. Olanzapin dan z litijem ali valproatom je povzročil zvišane ravni (≥ 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 osnovne. 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 ≥ 7 % z osnove pri 39,9 % bolnikov.

Pediatrična populacija

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

Naslednja tabela vključuje neželene učinke, ki so jih 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 (≥ 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 neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

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

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

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

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

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

Ravnanje

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Sproženje 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. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih aritmij je nujno spremljati delovanje kardiovaskularnega sistema. Skrbno zdravstveno nadzorovanje in opazovanje je treba nadaljevati, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Farmakodinamični učinki

Olanzapin je antipsihotik, 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 v skladu 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 mezolimbčnih (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 katepsijo, 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.

Klinična učinkovitost

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preskušanjih 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 1481 bolnikov z različnimi stopnjami pridruženih depresivnih simptomov (izhodiščna srednja vrednost 16,6 na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije), je prospektivna sekundarna analiza spremembe od izhodiščne do končne ocene razpoloženja pokazala statistično značilno izboljšanje ($p = 0,001$) v korist olanzapina ($-6,0$) 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 prejetanje 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 prejetanje 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

Nadzorovani podatki o učinkovitosti pri mladostnikih (starih 13 do 17 let) so omejeni na kratkoročne študije pri shizofreniji (6 tednov) in manji povezani z bipolarno I motnjo (3 tedni), ki vključujejo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmere, ki so ga začeli z 2,5 mg in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki povečali signifikantno več telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Nadzorovanih podatkov o vzdrževalnem učinku ali podatkov o dolgoročni varnosti ni (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Informacije o dolgoročni varnosti so primarno omejene na nenadzorovane podatke odprtih študij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Olanzapin se presnavlja v jetrih s potmi 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 pomembno manj farmakološke aktivnosti *in vivo* kot olanzapin. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina.

Izločanje

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

Pri zdravih starejših oseb (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 kakim 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).

Okvarjeno delovanje ledvic

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.

Jetrna okvara

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

Kadirci

V primerjavi nekadircev s kadirci (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 nekadircih v primerjavi s kadirci. 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.

Pediatrična populacija

Mladostniki (stari 13 do 17 let): Farmakokinetika olanzapina je podobna pri mladostnikih in odraslih. V kliničnih študijah je bila povprečna izpostavitve približno 27 % višja pri mladostnikih. Demografske razlike med mladostniki in odraslimi vključujejo nižjo povprečno telesno maso ter manj mladostnikov je bilo kadircev. Možno je, da taki dejavniki vplivajo na višjo povprečno izpostavitve, 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 oslabelelost 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 epitela nožnice in mlečne žleze.

Hematološka toksičnost

Pri vsaki vrsti so odkrili učinke na hematološke parametre, vključno 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 cikle, 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 v ravneh aktivnosti potomcev.

Mutagenost

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

Kancerogenost

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol E 421
mikrokristalna celuloza
aspartam E 951
krospovidon
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti v škatlah po 28 & 56 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

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

EU/1/09/597/005
EU/1/09/597/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 11.12. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 11.12. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI ZDRAVILA, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI ZDRAVILA, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Fibíchova 143, 566 17
Vysoké Mýto
Češka

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

se ne uporablja

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Olazax 5 mg tablete
olanzapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg olanzapina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta
28 tablet
56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/597/001
EU/1/09/597/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olazax 5 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminijast pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Olazax 5 mg tablete
olanzapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Olazax 7,5 mg tablete
olanzapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 7,5 mg olanzapina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta
28 tablet
56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/597/002
EU/1/09/597/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olazax 7,5 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminijast pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Olazax 7,5 mg tablete
olanzapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Olazax 10 mg tablete
olanzapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg olanzapina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta
28 tablet
56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/597/003
EU/1/09/597/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olazax 10 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminijast pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Olazax 10 mg tablete
olanzapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Olazax 15 mg tablete
olanzapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg olanzapina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta
28 tablet
56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/597/004
EU/1/09/597/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olazax 15 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminijast pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Olazax 15 mg tablete
olanzapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Olazax 20 mg tablete
olanzapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg olanzapina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta
28 tablet
56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/597/005
EU/1/09/597/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olazax 20 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminijast pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Olazax 20 mg tablete
olanzapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Olazax 5 mg tablete
Olazax 7,5 mg tablete
Olazax 10 mg tablete
Olazax 15 mg tablete
Olazax 20 mg tablete

olanzapin

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Olazax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Olazax
3. Kako jemati zdravilo Olazax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Olazax
6. Vsebina pakiranja in dodatne

1. Kaj je zdravilo Olazax in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Olazax vsebuje učinkovino olanzapin. Zdravilo Olazax spada v skupino zdravil, imenovanih antipsihotiki in se uporablja za zdravljenje naslednjih bolezni:

- shizofrenije, bolezni s simptomi, kot so prisluhi, prividi ali občutki, ki niso povezani z realnostjo, zmotna prepričanja, nenavadna sumničavost in postopno izogibanje socialnim stikom. Ljudje s to boleznijo se lahko počutijo tudi depresivno, občutijo tesnobo ali napetost;
- zmernih do resnejših maničnih epizod, bolezni s simptomi razburjenja ali evforije.

Zdravilo Olazax dokazano preprečuje ponoven pojav teh simptomov pri bolnikih z bipolarno motnjo, pri katerih se je manična epizoda po zdravljenju z olanzapinom izboljšala.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Olanzapin Glenmark

Ne jemljite zdravila Olazax:

- če ste alergični (preobčutljivi) na olanzapin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Alergijsko reakcijo lahko prepoznate kot izpuščaj, srbenje, otečen obraz, otečene ustnice ali težave pri dihanju. Če se vam je zgodilo kaj takega, povejte zdravniku.
- če so vam v preteklosti ugotovili težave z očmi, kot je določena vrsta glavkoma (povišan tlak v očesu).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Olazax se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Uporaba zdravila Olazax ni priporočljiva pri starejših bolnikih z demenco, saj lahko povzroči resne neželene učinke.
- Tovrstna zdravila lahko povzročijo nenavadne zgibke predvsem v mišicah obraza ali jezika. Če se vam to zgodi po tem, ko ste prejeli zdravilo Olazax, povejte zdravniku.

- Zelo redko tovrstna zdravila povzročijo kombinacijo zvišanja telesne temperature, pospešenega dihanja, znojenja, okorelosti mišic in dremavosti ali zaspanosti. Če se zgodi kaj takega, se nemudoma obrnite na svojega zdravnika.
- Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Olazax, so opazili porast telesne mase. Vi in vaš zdravnik morata redno spremljati vašo telesno maso. Razmislite o napotnici za dietetika ali pomoči pri prehranskem načrtu, če jo potrebujete.
- Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Olazax, so opazili visok nivo sladkorja v krvi in visok nivo maščob (trigliceridov in holesterola). Vaš zdravnik mora opraviti krvni test za preiskavo sladkorja v krvi in nivo določenih maščob pred začetkom jemanja zdravila Olazax in redno tekom zdravljenja.
- Če ste vi ali kdo iz vaše družine v preteklosti imeli krvne strdke, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, saj lahko zdravila, kot je to, povzročijo nastanek krvnih strdkov.

Če imate katero od spodaj naštetih bolezni, čimprej povejte zdravniku:

- možgansko kap ali »majhno« možgansko kap (prehodni znaki kapi)
- Parkinsonovo bolezen
- težave s prostato
- zaporo črevesa (paralitični ileus)
- obolenje jeter ali ledvic
- bolezni krvi
- srčno obolenje
- sladkorno bolezen
- krče
- če veste, da imate morda pomanjkanje soli zaradi dolgotrajne hude driske in bruhanja ali uporabe diuretikov (tablet za odvajanje vode)

Če ste bolnik z demenco, morate vi ali vaš skrbnik/sorodnik povedati zdravniku, če ste kdaj doživeli možgansko kap ali »majhno« možgansko kap.

Kot običajen previdnostni ukrep vam lahko zdravnik nadzoruje krvni tlak, če ste stari več kot 65 let.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Olazax ni namenjeno bolnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Olazax

Med zdravljenjem z zdravilom Olazax jemljite druga zdravila samo, če vam zdravnik pove, da smete. Če jemljete zdravilo Olazax v kombinaciji z zdravili za zdravljenje depresije, zdravili za zdravljenje občutkov tesnobe ali zdravili, ki vam pomagajo spati (pomirjevala), se lahko počutite zaspani.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Še zlasti pa povejte zdravniku, če jemljete:

- zdravila za Parkinsonovo bolezen,
- karbamazepin (antiepileptik in stabilizator razpoloženja), fluvoksamin (antidepresiv) ali ciprofloksacin (antibiotik) - morda bo treba spremeniti vaš odmerek zdravila Olazax.

Jemanje zdravila Olazax skupaj z alkoholom

Če ste dobili zdravilo Olazax, ne pijte nobenega alkohola, saj lahko zdravilo Olazax in alkohol skupaj povzročita občutek zaspanosti.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Ko dojite, tega zdravila ne smete jemati, ker lahko majhne količine zdravila Olazax prehajajo v materino mleko.

Pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo Olazax, se lahko pojavijo naslednji simptomi: tresenje, okornost ali šibkost mišic, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in motnje hranjenja. Če pri otroku opazite kateregakoli od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Obstaja tveganje, da se boste po tem, ko ste dobili zdravilo Olazax, počutili zaspane. Če se to zgodi, ne vozite ali upravljajte z orodji ali stroji. Povejte svojemu zdravniku.

Zdravilo Olazax vsebuje aspartam

Zdravilo Olazax vsebuje vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

3. Kako jemati zdravilo Olazax

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo povedal, koliko Olazax tablet morate vzeti in kako dolgo naj bi jih jemali. Dnevni odmerek zdravila Olazax je med 5 mg in 20 mg. Če se simptomi povrnejo, se posvetujte z zdravnikom, vendar ne prenehajte jemati zdravila Olazax, če vam tega ne naroči zdravnik.

Olazax tablete jemljite enkrat na dan, in sicer upoštevajte nasvet zdravnika. Poskušajte jemati tablete vsak dan ob isti uri. Ni pomembno, ali jih zaužijete s hrano ali brez. Olazax obložene tablete so za peroralno uporabo. Olazax tablete pogoltnite cele z vodo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Olazax, kot bi smeli

Bolniki, ki so vzeli večji odmerek zdravila Olazax, kot bi smeli, so imeli naslednje simptome: hitro bitje srca, vznemirjenost/nasilnost, težave pri govoru, nenavadne zgibke (posebno v mišicah obraza ali jezika) in zmanjšano stopnjo zavesti. Drugi simptomi so lahko: akutna zmedenost, krči (epilepsija), koma, kombinacija zvišane telesne temperature, hitrega dihanja, znojenja, okorelosti mišic in omotičnosti ali zaspanosti, upočasnjeno dihanje, aspiracija, visok krvni tlak ali nizek krvni tlak, motnje srčnega ritma. Če opazite katerega koli od gornjih simptomov, takoj pokličite svojega zdravnika ali bolnišnico. Pokažite zdravniku svoj zavitek tablet.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Olazax

Vzemite tablete, kakor hitro se spomnite. Ne vzemite dveh odmerkov v enem dnevu.

Če ste prenehali jemati zdravilo Olazax

Ne prenehajte jemati tablet samo zato, ker se počutite bolje. Pomembno je, da nadaljujete z jemanjem zdravila Olazax tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.

Če nenadno prenehate jemati zdravilo Olazax, se lahko pojavijo simptomi, kot so znojenje, nespečnost, tresenje, občutek tesnobe ali slabost in bruhanje. Zdravnik vam bo morda predlagal postopno nižanje odmerka pred ukinitvijo zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite:

- nenavadne zgbke (pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov), posebno v mišicah obraza ali jezika;
- krvne strdke v venah (občasen neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov), posebej v nogah (simptomi vključujejo otekanje, bolečino in rdečino na nogah), ki lahko po žilah potujejo v pljuča ter povzročijo bolečino v pljučih in težave z dihanjem. Če opazite katerega od teh simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- kombinacijo zvišane telesne temperature, pospešenega dihanja, znojenja, mišične okorelosti in dremavosti ali zaspanosti (pogostnosti tega neželenega učinka iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) vključujejo povečanje telesne mase, zaspanost in povišanje ravni prolaktina v krvi. Nekateri ljudje imajo lahko v začetnih obdobjih zdravljenja občutek omotice ali oslabelosti (z upočasnim srčnim utripom), zlasti pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja. To običajno mine samo od sebe, če pa ne, povejte svojemu zdravniku.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov) vključujejo spremembe v ravneh nekaterih krvnih celic, maščob v krvnem obtoku in v začetnih obdobjih zdravljenja, začasno povišanje jetrnih encimov, zvišanja v ravni sladkorjev v krvi in urinu, zvišanja v ravni sečne kisline in kreatin-fosfokinaze v krvi, večji občutek lakote, omotico, nemirnost, tresenje, nenavadne gibe (diskinezijo), zaprtje, suha usta, izpuščaj, izgubo moči, hudo utrujenost, zadrževanje vode, ki vodi v otekanje rok, gležnjev ali nog, vročino, bolečine v sklepih ter spolne disfunkcije, kot na primer zmanjšan libido pri moških in ženskah ter erektilna disfunkcija pri moških.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov) vključujejo preobčutljivost (npr. otekanje v ustih in grlu, srbenje, izpuščaj), sladkorno bolezen ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno povezano s ketoacidozo (ketoni v krvi in urinu) ali komo, krče, običajno povezane s krči (epileptičnimi napadi) v preteklosti, mišično okorelost ali krče (vključno z obračanjem zrkla), sindrom nemirnih nog, težave pri govoru, jecljanje, upočasnen srčni utrip, občutljivost za sončno svetlobo, krvavitev iz nosa, trebušno distenzijo, slinjenje, izgubo spomina ali pozabljenost, urinsko inkontinenco, težave pri mokrenju, izgubo las, odsotnost ali zmanjšanje menstruacij ter spremembe na prsih pri moških in ženskah, kot na primer nenormalno nastajanje mleka v prsih ali nenormalna rast.

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov) vključujejo znižanje normalne telesne temperature, motnje srčnega ritma, nenadno nerazložljivo smrt, vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hude bolečine v predelu želodca, zvišano telesno temperaturo in slabost, obolenje jeter, ki se kaže kot obarvanje kože in beločnic na rumeno, mišične bolezni, ki se kažejo kot nerazložljive bolečinske težave in bolečine, podaljšano in/ali bolečo erekcijo.

Zelo redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov) vključujejo resne alergijske reakcije, kot je npr. reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Sindrom DRESS se sprva kaže kot gripi podobni simptomi z izpuščajem na obrazu, nato pa z razširjenim izpuščajem, visoko telesno temperaturo, povečanimi bezgavkami, povišanimi ravnmi jetrnih encimov na izvidih krvnih testov in s povišanjem vrste belih krvničk (eozinofilija).

Starejši bolniki z demenco lahko med jemanjem olanzapina doživijo možgansko kap, lahko se pojavijo pljučnica, urinska inkontinenca, padci, huda utrujenost, vidne halucinacije, zvišanje telesne temperature, pordela koža in težave pri hoji. Poročali so o nekaterih smrtnih izidih pri tej skupini bolnikov.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo lahko zdravilo Olazax poslabša simptome.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate

tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Olanzapin Glenmark

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »Uporabno do«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Olazax

- Učinkovina je olanzapin.
- Ena tableta zdravila Olazax vsebuje 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ali 20 mg olanzapina.
- Druge sestavine zdravila so manitol (E 421), mikrokristalna celuloza, aspartam (E 951), krospovidon, magnezijev stearat.

Izgled zdravila Olazax in vsebina pakiranja

Olazax 5 mg je na voljo kot rumena, okrogla, ploščata tableta z zaobljenim robom in oznako 'B' na eni strani.

Olazax 7,5 mg:

rumena, okrogla, ploščata tableta z zaobljenim robom in oznako 'C' na eni strani.

Olazax 10 mg:

rumena, okrogla, ploščata tableta z zaobljenim robom, z oznako 'OL' na eni strani in oznako 'D' na drugi strani.

Olazax 15 mg:

rumena, okrogla, ploščata tableta z zaobljenim robom, z oznako 'OL' na eni strani in oznako 'E' na drugi strani.

Olazax 20 mg:

rumena, okrogla, ploščata tableta z zaobljenim robom, z oznako 'OL' na eni strani in oznako 'F' na drugi strani.

Olazax 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tablete so na voljo v aluminijastih pretisnih omotih po 28 & 56 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

Proizvajalec

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česka

Navodilo je bilo nazadnje revidirano v {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.