

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete  
ZYPREXA 5 mg obložene tablete  
ZYPREXA 7,5 mg obložene tablete  
ZYPREXA 10 mg obložene tablete  
ZYPREXA 15 mg obložene tablete  
ZYPREXA 20 mg obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete

Ena obložena tableta vsebuje 2,5 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena obložena tableta vsebuje 102 mg laktoze monohidrata.

### ZYPREXA 5 mg obložene tablete

Ena obložena tableta vsebuje 5 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena obložena tableta vsebuje 156 mg laktoze monohidrata.

### ZYPREXA 7,5 mg obložene tablete

Ena obložena tableta vsebuje 7,5 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena obložena tableta vsebuje 234 mg laktoze monohidrata.

### ZYPREXA 10 mg obložene tablete

Ena obložena tableta vsebuje 10 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena obložena tableta vsebuje 312 mg laktoze monohidrata.

### ZYPREXA 15 mg obložene tablete

Ena obložena tableta vsebuje 15 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena obložena tableta vsebuje 178 mg laktoze monohidrata.

### ZYPREXA 20 mg obložene tablete

Ena obložena tableta vsebuje 20 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena obložena tableta vsebuje 238 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete

Okrogle, bele, obložene tablete z vtisnjenim napisom "LILLY" in številčno identifikacijsko oznako "4112".

ZYPREXA 5 mg obložene tablete

Okrogle, bele, obložene tablete z vtisnjenim napisom "LILLY" in številčno identifikacijsko oznako "4115".

ZYPREXA 7,5 mg obložene tablete

Okrogle, bele, obložene tablete z vtisnjnim napisom "LILLY" in številčno identifikacijsko oznako "4116".

ZYPREXA 10 mg obložene tablete

Okrogle, bele, obložene tablete z vtisnjnim napisom "LILLY" in številčno identifikacijsko oznako "4117".

ZYPREXA 15 mg obložene tablete

Eliptične, modre, obložene tablete z vtisnjnim napisom "LILLY" in številčno identifikacijsko oznako "4415".

ZYPREXA 20 mg obložene tablete

Eliptične, rožnate, obložene tablete z vtisnjnim napisom "LILLY" in številčno identifikacijsko oznako "4420".

## **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, zdravljene s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom ZYPREXA, 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 ZYPREXA, 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.

#### Jetрно 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 prejemanju 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 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).

#### Prekinitve 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]  $\geq 500$  milisekund [msek] kadarkoli nad osnovno vrednostjo pri bolnikih z osnovno vrednostjo QTcF  $< 500$  msek) pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, redka (od  $0,1\%$  do  $1\%$ ), brez 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.

#### Trombembolija

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).

#### Laktoza

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

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije interakcij so izvajali samo pri odraslih.

#### 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 izpostavitv 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  $\geq 1$  % bolnikov) neželeni učinki, povezani z uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, so bili zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, zvišane ravni prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (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, artralgija, 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 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |          |
|                                             | Eozinofilija <sup>10</sup><br>Levkopenija <sup>10</sup><br>Nevtropenija <sup>10</sup>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Trombocitopenija <sup>11</sup>                                                                             |          |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>            |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |          |
|                                             |                                                                                                                                                               | Preobčutljivost <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                            |          |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>       |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |          |
| Povečanje telesne mase <sup>1</sup>         | Zvišane ravni holesterola <sup>2,3</sup><br>Zvišane ravni glukoze <sup>4</sup><br>Zvišane ravni trigliceridov <sup>2,5</sup><br>Glikozurija<br>Povečan apetit | Razvoj ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno povezane s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4) <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                 | Hipotermija <sup>12</sup>                                                                                  |          |
| <b>Bolezni živčevja</b>                     |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |          |
| Zaspanost                                   | Omotica<br>Akatzija <sup>6</sup><br>Parkinsonizem <sup>6</sup><br>Diskinezije <sup>6</sup>                                                                    | Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnikih tveganja za epileptične napade <sup>11</sup><br>Distonija (vključno z okulogiracijo) <sup>11</sup><br>Tardivne diskinezije <sup>11</sup><br>Amnezija <sup>9</sup><br>Disartrijska Jecljanje <sup>11</sup><br>Sindrom nemirnih nog <sup>11</sup> | Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) <sup>12</sup><br>Odtgnitveni simptomi <sup>7, 12</sup> |          |
| <b>Srčne bolezni</b>                        |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |          |
|                                             |                                                                                                                                                               | Bradikardija<br>Podaljšanje QT <sub>c</sub> (glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) <sup>11</sup>                         |          |
| <b>Žilne bolezni</b>                        |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |          |
| Ortostatska hipotenzija <sup>10</sup>       |                                                                                                                                                               | Trombembolija (vključno s pljučno embolijo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                            |          |

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

|                                                         |                                                                                                                                                                                               |                            |  |  |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|--|
|                                                         | Oteklina<br>Pireksija <sup>10</sup>                                                                                                                                                           |                            |  |  |
| <b>Preiskave</b>                                        |                                                                                                                                                                                               |                            |  |  |
| Zvišane plazemske koncentracije prolaktina <sup>8</sup> | Zvišana alkalna fosfataza <sup>10</sup><br>Visoka raven kreatin-fosfokinaze <sup>11</sup><br>Visoka raven gama-glutamilttransferaze <sup>10</sup><br>Visoka raven sečne kisline <sup>10</sup> | Zvišan celokupni bilirubin |  |  |

<sup>1</sup> Klinično značilno zvečanje telesne mase so opažali 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 %).

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

<sup>3</sup> Opazovano 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).

<sup>4</sup> Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 5,56$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 7$  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 ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup> Opazovano 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).

<sup>6</sup> V 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.

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

<sup>8</sup> V 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.

<sup>9</sup> Neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah v integrirani bazi podatkov za olanzapin.

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

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

<sup>12</sup> 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 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 ( $\geq 10$  %) tresenja, suhih ust, povečanega apetita in povečanja telesne mase. Pogosto so poročali tudi o motnji govora. Med zdravljenjem z olanzapinom v kombinaciji z litijem ali divalproeksom se je pri 17,4 % bolnikov med akutnim zdravljenjem (do 6 tednov) pojavilo povečanje telesne mase za  $> 7$  % od 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  $\geq 7$  % 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 ( $\geq 7$  %) pojavlja pogosteje pri populaciji mladostnikov v primerjavi z odraslimi pri primerljivi izpostavljenosti. Obseg povečanja telesne mase ter razmerje mladostnikov, ki so imeli klinično značilno zvečanje telesne mase, sta bila višja pri dolgoročni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) kot pri kratkoročni izpostavljenosti.

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

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

Zelo pogosti: Nizek celokupni bilirubin, visok GGT, zvišane plazemske koncentracije prolaktina<sup>16</sup>

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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).

<sup>16</sup> 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<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; holinergičnih muskarinskih receptorjev M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; adrenergičnih  $\alpha_1$ ; in histaminskih H<sub>1</sub> 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-HT<sub>2</sub> kot za dopaminske D<sub>2</sub> receptorje in večjo 5-HT<sub>2</sub> kot D<sub>2</sub> 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<sub>2A</sub> kot dopaminskih D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub> 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 odmerek, ki so ga začeli z 2,5 mg in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki povečali signifikantno več telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Nadzorovanih podatkov o vzdrževalnem učinku ali podatkov o dolgoročni varnosti ni (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Informacije o dolgoročni varnosti so primarno omejene na nenadzorovane podatke odprtih študij.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Olanzapin se po peroralnem dajanju dobro absorbira, maksimalno plazemsko koncentracijo 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  $\alpha_1$ -kisli 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 osebah (65 let in več) v primerjavi z nestarejšimi je bil srednji razpolovni čas izločanja podaljšan (51,8 v primerjavi s 33,8 ure) in očistek zmanjšan (17,5 v primerjavi z 18,2 l/h). Farmakokinetična variabilnost, opažena pri starejših, je v okvirih razpona za nestarejše. Pri 44 bolnikih s shizofrenijo, starejših od 65 let, odmerjanje od 5 do 20 mg/dan ni bilo povezano s 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 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**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
hiproloza  
krospovidon  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

*ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg in 10 mg obložene tablete*

hipromeloza  
zmes belega barvila (hipromeloza, titanov dioksid E171, makrogol, polisorbat 80)  
karnauba vosek  
užitno modro črnilo (šelak, brezvodni etanol, izopropilalkohol, butanol, propilenglikol, amonijev hidroksid, indigotin E132)

*ZYPREXA 15 mg obložene tablete*

hipromeloza  
zmes svetlo modrega barvila (titanov dioksid E171, laktoza monohidrat, hipromeloza, triacetin, indigotin (E132))  
karnauba vosek

*ZYPREXA 20 mg obložene tablete*

hipromeloza  
zmes rožnatega barvila (titanov dioksid E171, makrogol, laktoza monohidrat, hipromeloza, sintetični rdeči železov oksid)  
karnauba vosek

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete

2 leti

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg in 20 mg obložene tablete

3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

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

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Hladno-oblikovani aluminijasti pretisni omoti v škatlah po 28, 35, 56, 70 ali 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija.

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

EU/1/96/022/002 - ZYPREXA - 2,5 mg - obložene tablete - 28 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/019 - ZYPREXA - 2,5 mg - obložene tablete - 56 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/023 - ZYPREXA - 2,5 mg - obložene tablete - 35 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/029 - ZYPREXA - 2,5 mg - obložene tablete - 70 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/035 - ZYPREXA - 2,5 mg - obložene tablete - 98 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/004 - ZYPREXA - 5 mg - obložene tablete - 28 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/020 - ZYPREXA - 5 mg - obložene tablete - 56 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/024 - ZYPREXA - 5 mg - obložene tablete - 35 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/030 - ZYPREXA - 5 mg - obložene tablete - 70 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/036 - ZYPREXA - 5 mg - obložene tablete - 98 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/011 - ZYPREXA - 7,5 mg - obložene tablete - 28 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/006 - ZYPREXA - 7,5 mg - obložene tablete - 56 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/025 - ZYPREXA - 7,5 mg - obložene tablete - 35 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/031 - ZYPREXA - 7,5 mg - obložene tablete - 70 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/037 - ZYPREXA - 7,5 mg - obložene tablete - 98 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/009 - ZYPREXA - 10 mg - obložene tablete - 28 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/010 - ZYPREXA - 10 mg - obložene tablete - 56 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/026 - ZYPREXA - 10 mg - obložene tablete - 35 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/032 - ZYPREXA - 10 mg - obložene tablete - 70 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/038 - ZYPREXA - 10 mg - obložene tablete - 98 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/012 - ZYPREXA - 15 mg - obložene tablete - 28 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/021 - ZYPREXA - 15 mg - obložene tablete - 56 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/027 - ZYPREXA - 15 mg - obložene tablete - 35 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/033 - ZYPREXA - 15 mg - obložene tablete - 70 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/039 - ZYPREXA - 15 mg - obložene tablete - 98 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/014 - ZYPREXA - 20 mg - obložene tablete - 28 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/022 - ZYPREXA - 20 mg - obložene tablete - 56 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/028 - ZYPREXA - 20 mg - obložene tablete - 35 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/034 - ZYPREXA - 20 mg - obložene tablete - 70 tablet na škatlo.  
EU/1/96/022/040 - ZYPREXA - 20 mg - obložene tablete - 98 tablet na škatlo.

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 27. september 1996

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 12. september 2006

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

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

## 1. IME ZDRAVILA

ZYPREXA 10 mg prašek za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 mg olanzapina. Po pripravi vsak ml raztopine za injiciranje vsebuje 5 mg olanzapina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena viala vsebuje 50 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje.  
Rumeni liofilizirani prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Odrasli

ZYPREXA prašek za raztopino za injiciranje je indiciran za hitro obvladovanje vznemirjenosti in vedenjskih motenj pri bolnikih s shizofrenijo ali manično epizodo, kadar peroralno zdravljenje ni primerno. Zdravljenje z ZYPREXA praškom za raztopino za injiciranje je treba prekiniti in začeti uporabljati peroralni olanzapin, kakor hitro je to klinično primerno.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odrasli

Za intramuskularno uporabo. Ne dajajte intravensko ali subkutano. ZYPREXA prašek za raztopino za injiciranje je namenjen samo za kratkotrajno uporabo, največ pa za tri zaporedne dni.

Najvišji dnevni odmerek olanzapina (velja za vse oblike olanzapina) je 20 mg.

Priporočeni začetni odmerek za injekcijo olanzapina je 10 mg, injiciran kot posamezna intramuskularna injekcija. Glede na individualno klinično stanje, katerega ocena naj upošteva tudi že dana zdravila za vzdrževalno ali akutno zdravljenje (glejte poglavje 4.4), lahko damo nižji odmerek (5 mg ali 7,5 mg). Drugo injekcijo, 5–10 mg, lahko damo glede na individualno klinično stanje 2 uri po prvi injekciji. V 24-urnem obdobju ne smemo dati več kot treh injekcij, pri čemer najvišjega dnevnega odmerka olanzapina, 20 mg (velja za vse oblike), ne smemo preseči.

ZYPREXA prašek za raztopino za injiciranje je treba pripraviti v skladu s priporočili v poglavju 6.6.

Za nadaljnje informacije o vzdrževalnem zdravljenju s peroralnim olanzapinom (5 do 20 mg na dan) glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ZYPREXA obložene tablete ali ZYPREXA VELOTAB peroralne disperzibilne tablete.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Priporočeni začetni odmerek pri starejših bolnikih (> 60 let) je 2,5–5 mg. Glede na bolnikovo klinično stanje (glejte poglavje 4.4) lahko damo drugo injekcijo, 2,5–5 mg, 2 uri po prvi. V obdobju 24 ur ne smemo dati več kot 3 injekcij, pri čemer najvišjega dnevnega odmerka olanzapina, 20 mg (velja za vse oblike), ne smemo preseči.

#### *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*

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 odmerka. Pri dajanju dodatnih injekcij, kadar je to indicirano, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

(Glejte poglavji 4.5 in 5.2.)

#### Pediatrična populacija

Izkušenj pri otrocih ni. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba ZYPREXA praška za raztopino za injiciranje pri otrocih in mladostnikih ni priporočena.

### **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**

Učinkovitosti i.m. olanzapina niso dokazali pri bolnikih z vznemirjenostjo in vedenjskimi motnjami, povezanimi z drugimi stanji in ne s shizofrenijo ali manično epizodo.

#### Nestabilna zdravstvena stanja

i.m. olanzapina ne smemo dajati bolnikom z nestabilnimi zdravstvenimi stanji, kot so npr. akutni miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, huda hipotenzija in/ali bradikardija, sindrom bolezni sinusnega vozla ali po operaciji na srcu. Če bolnikovih preteklih bolezni glede na ta nestabilna zdravstvena stanja ni mogoče opredeliti, je treba upoštevati tveganja in koristi i.m. olanzapina v primerjavi z drugimi alternativnimi zdravljenji.

#### Sočasna uporaba benzodiazepinov in drugih zdravil

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so prejeli druga zdravila, ki imajo podobne hemodinamske lastnosti kot intramuskularni olanzapin, vključno z drugimi antipsihotiki (peroralnimi in/ali intramuskularnimi) in benzodiazepini (glejte poglavje 4.5). Zelo redko (< 0,01 %) so zlasti pri bolnikih, ki so prejeli benzodiazepine in/ali druge antipsihotike, poročali o časovni povezavi zdravljenja z i.m. olanzapinom s hipotenzijo, bradikardijo, depresijo dihanja in smrtjo (glejte poglavje 4.8).

Sočasno injiciranje intramuskularnega olanzapina in parenteralnega benzodiazepina zaradi možnosti čezmerne sedacije, kardiorespiratorne depresije in, v redkih primerih, smrti, odsvetujemo (glejte poglavji 4.5 in 6.2). Če bi bolnik potreboval zdravljenje s parenteralnim benzodiazepinom, mu tega ne smemo dati, dokler od dajanja i.m. olanzapina ni pretekla vsaj ena ura. Če je bolnik že prejel parenteralni benzodiazepin, lahko o dajanju i.m. olanzapina razmišljamo šele po skrbni oceni kliničnega stanja, bolnika pa moramo tudi natančno spremljati zaradi možnosti čezmerne sedacije in kardiorespiratorne depresije.

### Hipotenzija

Izredno pomembno je, da bolnike, ki prejemajo intramuskularni olanzapin, skrbno opazujemo zaradi možnosti hipotenzije, vključno s posturalno hipotenzijo, bradiaritmijo in/ali hipoventilacijo, posebno prve 4 ure po injekciji, natančno spremljanje pa nadaljujemo tudi dlje časa, če je to klinično indicirano. Redno spremljamo krvni tlak, srčni utrip, frekvenco dihanja in raven zavesti ter poskrbimo za odpravljanje neželenih učinkov zdravila, če je potrebno. Če so bolniki po injekciji omotični ali zaspani, naj ostanejo v ležečem položaju, dokler pregled ne pokaže, da nimajo hipotenzije, vključno s posturalno hipotenzijo, bradiaritmijo in/ali hipoventilacijo.

Varnosti in učinkovitosti i.m. olanzapina pri bolnikih z zastrupitvijo z alkoholom, zdravili (predpisanimi) ali nedovoljenimi drogami niso vrednotili (glejte poglavje 4.5).

### 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, zdravljene s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom ZYPREXA, 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 ZYPREXA, 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 peroralnega olanzapina 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.

#### Jetрно delovanje

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT in 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).

#### Prekinitiv zdravljenja

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

#### QT interval

V kliničnih preskušanjih s peroralnim dajanjem olanzapina so bila klinično pomembna podaljšanja QTc (QT korekcija Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  milisekund [msek] kadarkoli nad osnovno vrednostjo pri bolnikih z osnovno vrednostjo QTcF  $< 500$  msek) pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, redka (od 0,1 % do 1 %), brez pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. V kliničnih preskušanjih ZYPREXA praška za raztopino za injiciranje olanzapina niso povezovali z vztrajajočim podaljšanjem absolutnih QT ali QTc intervalov. Vendar pa je potrebna previdnost, kadar predpisujemo olanzapin skupaj z zdravili, za katere 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.

### Trombembolija

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 peroralnega olanzapina, 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 peroralnega 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.

### Laktoza

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

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije interakcij so izvajali samo pri odraslih.

i.m. olanzapina niso preučevali pri bolnikih z intoksikacijo z alkoholom ali drogami (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki lahko povzročijo hipotenzijo, bradikardijo, depresijo dihanja ali osrednjega živčevja, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

### Možnost za medsebojno delovanje po intramuskularnem injiciranju

V študiji enkratnega odmerka 5 mg intramuskularnega olanzapina, danega 1 uro pred 2 mg intramuskularnim odmerkom lorazepama (ki se presnavlja z glukuronidacijo), sta bili farmakokinetiki obeh zdravil nespremenjeni. Vendar pa je kombinacija povečala zaspanost, ki je opažena pri vsakem od zdravil posebej. Sočasno injiciranje olanzapina in parenteralnega benzodiazepina odsvetujemo (glejte poglavji 4.4 in 6.2).

#### 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 (glejte poglavje 6.2).

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

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

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

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

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) neželeni učinek, povezan z uporabo intramuskularnega olanzapina v kliničnih preskušanjih, je bila zaspanost.

V poročilih po uvedbi zdravila na trg so zelo redko poročali o časovni povezavi zdravljenja z intramuskularnim olanzapinom s primeri depresije dihanja, hipotenzije ali bradikardije in smrti, zlasti pri bolnikih, ki so sočasno prejeli benzodiazepine in/ali druga antipsihotična zdravila ali so prejeli odmerke olanzapina, višje od priporočenih dnevni odmerkov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Naslednja tabela temelji na neželenih učinkih in laboratorijskih preiskavah kliničnih preskušanj ZYPREXA praška za raztopino za injiciranje in ne kliničnih preskušanj peroralnega olanzapina.

|                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Srčne bolezni</b><br><i>Pogosto (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>):</i> Bradikardija z ali brez hipotenzije ali sinkope, tahikardija.<br><i>Občasno (<math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math>):</i> Sinusni premor. |
| <b>Žilne bolezni</b><br><i>Pogosto (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>):</i> Posturalna hipotenzija, hipotenzija.                                                                                                                    |
| <b>Bolezni dihal</b><br><i>Občasno (<math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math>):</i> Hipoventilacija.                                                                                                                                     |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br><i>Pogosto (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>):</i> Neprijeten občutek na mestu injiciranja.                                                                              |

Neželene učinke, naštet spodaj, so opazili po dajanju peroralnega olanzapina in intramuskularne injekcije olanzapina s podaljšanim sproščanjem, lahko pa se pojavijo tudi po dajanju ZYPREXA praška za raztopino za injiciranje.

#### Odrasli

Najpogostejše poročani (opažene pri  $\geq 1$  % bolnikov) neželeni učinki, povezani z uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, so bili zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, zvišane ravni prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (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 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                             |          |
|                                             | Eozinofilija<br>Levkopenija <sup>10</sup><br>Nevtropenija <sup>10</sup>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Trombocitopenija <sup>11</sup>                                                                              |          |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>            |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                             |          |
|                                             |                                                                                                                                                               | Preobčutljivost <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                             |          |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>       |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                             |          |
| Povečanje telesne mase <sup>1</sup>         | Zvišane ravni holesterola <sup>2,3</sup><br>Zvišane ravni glukoze <sup>4</sup><br>Zvišane ravni trigliceridov <sup>2,5</sup><br>Glikozurija<br>Povečan apetit | Razvoj ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno povezane s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4) <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                   | Hipotermija <sup>12</sup>                                                                                   |          |
| <b>Bolezni živčevja</b>                     |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                             |          |
| Zaspanost                                   | Omotica<br>Akatizija <sup>6</sup><br>Parkinsonizem <sup>6</sup><br>Diskinezije <sup>6</sup>                                                                   | Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnih tveganja za epileptične napade <sup>11</sup><br>Distonija (vključno z okulogiracijo) <sup>11</sup><br>Tardivne diskinezije <sup>11</sup><br>Amnezija <sup>9</sup><br>Disartriya<br>Jecljanje <sup>11,13</sup><br>Sindrom nemirnih nog <sup>11</sup> | Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) <sup>12</sup><br>Odtegnitveni simptomi <sup>7, 12</sup> |          |
| <b>Srčne bolezni</b>                        |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                             |          |
|                                             |                                                                                                                                                               | Bradikardija<br>Podaljšanje QT <sub>c</sub> (glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Prekatna tahikardija/fibrilacija, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) <sup>11</sup>                          |          |
| <b>Žilne bolezni</b>                        |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                             |          |

|                                                                     |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Ortostatska hipotenzija <sup>10</sup>                               |                                                                                                                          | Trombembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)      |                                                                                           |                                                                     |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>      |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|                                                                     |                                                                                                                          | Epistaksa <sup>9</sup>                                                                            |                                                                                           |                                                                     |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                             |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|                                                                     | Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti                                               | Trebušna distenzija <sup>9</sup><br>Povečano izločanje slin <sup>11</sup>                         | Pankreatitis <sup>11</sup>                                                                |                                                                     |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                        |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|                                                                     | Prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4) |                                                                                                   | Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) <sup>11</sup> |                                                                     |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                     |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|                                                                     | Izpuščaj                                                                                                                 | Fotosenzitivnostne reakcije<br>Alopecija                                                          |                                                                                           | Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>        |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|                                                                     | Artralgija <sup>9</sup>                                                                                                  |                                                                                                   | Rabdomioliza <sup>11</sup>                                                                |                                                                     |
| <b>Bolezni sečil</b>                                                |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|                                                                     |                                                                                                                          | Urinska inkontinenca, zastajanje urina<br>Težave z začetkom mokrenja <sup>11</sup>                |                                                                                           |                                                                     |
| <b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</b> |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|                                                                     |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           | Odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)         |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                                  |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|                                                                     | Eretilna disfunkcija pri moških<br>Zmanjšan libido pri moških in ženskah                                                 | Amenoreja<br>Povečanje dojk<br>Galaktoreja pri ženskah<br>Ginekomastija/povečanje dojk pri moških | Priapizem <sup>12</sup>                                                                   |                                                                     |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>              |                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |
|                                                                     | Astenija<br>Utrujenost<br>Oteklina<br>Pireksija <sup>10</sup>                                                            |                                                                                                   |                                                                                           |                                                                     |

| Preiskave                                               |                                                                                                                                                                                               |                            |  |  |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|--|
| Zvišane plazemske koncentracije prolaktina <sup>8</sup> | Zvišana alkalna fosfataza <sup>10</sup><br>Visoka raven kreatin-fosfokinaze <sup>11</sup><br>Visoka raven gama-glutamilttransferaze <sup>10</sup><br>Visoka raven sečne kisline <sup>10</sup> | Zvišan celokupni bilirubin |  |  |

<sup>1</sup> Klinično 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 %).

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

<sup>3</sup> Opazovano 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).

<sup>4</sup> Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 5,56$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 7$  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 ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup> Opazovano 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).

<sup>6</sup> V 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.

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

<sup>8</sup> V 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.

<sup>9</sup> Neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah v integrirani bazi podatkov za olanzapin.

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

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

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Neželeni učinki, navedeni in opazovani po uporabi peroralnega in LAIM olanzapina, se lahko pojavijo tudi po uporabi zdravila RAIM 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 populacij

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 pogosti neželeni reakciji povezani z uporabo olanzapina v tej skupini bolnikov sta bili 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 Parkinsonove simptomatologije in halucinacijah.

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **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.

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 oksepi. 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<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; holinergičnih muskarinskih receptorjev M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; adrenergičnih  $\alpha_1$ ; in histaminskih H<sub>1</sub> 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-HT<sub>2</sub> kot za dopaminske D<sub>2</sub> receptorje in večjo 5-HT<sub>2</sub> kot D<sub>2</sub> aktivnost v modelih *in vivo*. Elektrofiziološke študije so pokazale, da je olanzapin selektivno zmanjšal proženje mezolimbicnih (A10) dopaminergičnih nevronov, medtem ko je imel majhen učinek na striatne (A9) poti, vpletene v motorično delovanje. Olanzapin je zmanjšal pogojeni umaknitveni odziv, test, ki kaže na antipsihotično delovanje, pri odmerkih, nižjih od tistih, ki povzročijo katalepsijo, učinek, ki kaže na motorične neželene učinke. Za razliko od nekaterih drugih antipsihotikov olanzapin poveča odzivanje v »anksiolitičnem« testu.

V študiji pozitronske emisijske tomografije (PET) s posameznim peroralnim odmerkom (10 mg) pri zdravih prostovoljcih je olanzapin povzročil višjo zasedenost 5-HT<sub>2A</sub> kot dopaminskih D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub> 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 klozapin.

#### Klinična učinkovitost

Pri dveh od dveh s placebom kontroliranih in dveh od treh primerjalno kontroliranih preskušanjih peroralnega olanzapina 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 peroralnega olanzapina ( $-6,0$ ) v primerjavi s haloperidolom ( $-3,1$ ).

Pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje je peroralni olanzapin pokazal večjo učinkovitost kot placebo in seminatrijev valproat (divalproeks) pri znižanju maničnih simptomov v treh tednih. Peroralni 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 peroralnega 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 z valproatom pri odlogu ponovnega pojava bipolarnе motnje, določene po sindromnih (diagnostičnih) merilih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

V farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih je odmerek 5 mg ZYPREXA praška za raztopino za injiciranje povzročil približno 5-krat višjo maksimalno plazemsko koncentracijo ( $C_{max}$ ), kot jo vidimo pri enakem odmerku olanzapina, danega peroralno. Do  $C_{max}$  pride prej po intramuskularni uporabi kot po peroralni uporabi (15 do 45 minut v primerjavi s 5 do 8 ur). Kot pri peroralni uporabi sta  $C_{max}$  in površina pod krivuljo po intramuskularni uporabi neposredno sorazmerna danemu odmerku. Za enak odmerek olanzapina, danega intramuskularno in peroralno, so si omenjena površina pod krivuljo, razpolovni čas, očistek in volumen distribucije podobni. Podobni so si tudi presnovni profili po intramuskularni in peroralni uporabi.

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

Dodatni farmakokinetični podatki po dajanju peroralnega olanzapina so opisani spodaj.

### 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  $\alpha_1$ -kisli 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-možganskopregrado. 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.

Po dajanju peroralnega olanzapina zdravim starejšim osebam (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.

Po dajanju peroralnega olanzapina ženskam 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

Po dajanju peroralnega olanzapina bolnikom 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 kadilcev kot med osebami brez jetrne okvare (0/3, 0%).

#### Kadilci

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

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Akutna toksičnost (toksičnost po enkratnem odmerku)

Znaki toksičnosti po peroralnem dajanju pri glodavcih so bili značilni za močne antipsihotike: hipoaktivnost, koma, tresenje, klonični krči, slinjenje in zmanjšano pridobivanje telesne mase. Srednji letalni odmerki so bili približno 210 mg/kg (miši) in 175 mg/kg (podgane). Psi so prenesli enkratne peroralne odmerke do 100 mg/kg brez smrtnega izida. Klinični znaki so vključevali sedacijo, ataksijo, tresenje, zvišano srčno frekvenco, težko dihanje, miozo in izgubo apetita. Pri opicah so enkratni peroralni odmerki do 100 mg/kg povzročili oslabelost in pri višjih odmerkih moteno zavest.

#### Toksičnost po večkratnem odmerjanju

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

laktoza monohidrat  
vinska kislina, E344  
klorovodikova kislina  
natrijev hidroksid

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Olanzapina za injiciranje v brizgi ne smemo mešati z diazepamom za injiciranje, ker ob mešanju teh dveh zdravil pride do precipitacije.

Lorazepama za injiciranje ne smemo uporabljati za rekonstitucijo olanzapina za injiciranje, ker taka kombinacija podaljša čas rekonstitucije.

Olanzapina za injiciranje v brizgi ne smemo mešati s haloperidolom za injiciranje, ker se je za posledično nizko pH vrednost izkazalo, da sčasoma razgradi olanzapin.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Prašek: 3 leta  
Raztopina (po pripravi): 1 ura. Ne zamrzujte.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

5 ml viala iz stekla tipa I.  
Ena škatla vsebuje 1 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

ZYPREXO pripravljajte samo z vodo za injekcije, upoštevajte standardne aseptične metode za pripravo zdravil za parenteralno uporabo. Za pripravo se ne sme uporabljati drugih raztopin (glejte poglavje 6.2).

1. Sterilno brizgo napolnite z 2,1 ml vode za injekcije. Injicirajte v vialo ZYPREXE.
2. Vrtite vialo, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi, kar da rumeno obarvano raztopino. Viala vsebuje 11,0 mg olanzapina v obliki raztopine 5 mg/ml (1 mg olanzapina ostane v viali in brizgi, kar omogoča injiciranje 10 mg olanzapina).
3. Naslednja tabela kaže prostornine injekcij za injiciranje različnih odmerkov olanzapina:

| Odmerek (mg) | Prostornina injekcije (ml) |
|--------------|----------------------------|
| 10           | 2,0                        |
| 7,5          | 1,5                        |
| 5            | 1,0                        |
| 2,5          | 0,5                        |

4. Raztopino injicirajte intramuskularno. Ne injicirajte intravensko ali subkutano.
5. Zavržite brizgo in morebitni preostanek raztopine v skladu z ustreznimi kliničnimi postopki.
6. Raztopino uporabite najkasneje v 1 uri po pripravi.

Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizuelno preveriti, če vsebujejo delce snovi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija.

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

EU/1/96/022/016 – ZYPREXA - Prašek za raztopino za injiciranje. 1 viala  
EU/1/96/022/017 – ZYPREXA - Prašek za raztopino za injiciranje. 10 vial

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 27. september 1996  
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 12. september 2006

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.11.2020

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 ZAHTEVE 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 (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

*Obložene tablete*

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija.

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Nemčija.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija.

*Prašek za raztopino za injiciranje*

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Nemčija.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija.

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

## **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)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomembnem mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z OBLOŽENIMI TABLETAMI V PRETISNIH OMOTIH****1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena obložena tableta vsebuje 2,5 mg olanzapina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 obloženih tablet  
35 obloženih tablet  
56 obloženih tablet  
70 obloženih tablet  
98 obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

**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**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija

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

EU/1/96/022/002 28 obloženih tablet

EU/1/96/022/023 35 obloženih tablet

EU/1/96/022/019 56 obloženih tablet

EU/1/96/022/029 70 obloženih tablet

EU/1/96/022/035 98 obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYPREXA 2,5 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI DVOJNIH TRAKOVIH**

**ZYPREXA 2,5 mg OBLOŽENE TABLETE: OZNAKA FOLIJE PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z OBLOŽENIMI TABLETAMI V PRETISNIH OMOTIH****1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 5 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena obložena tableta vsebuje 5 mg olanzapina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 obloženih tablet  
35 obloženih tablet  
56 obloženih tablet  
70 obloženih tablet  
98 obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

**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**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija

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

EU/1/96/022/004 28 obloženih tablet

EU/1/96/022/024 35 obloženih tablet

EU/1/96/022/020 56 obloženih tablet

EU/1/96/022/030 70 obloženih tablet

EU/1/96/022/036 98 obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

ZYPREXA 5 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI DVOJNIH TRAKOVIH**

**ZYPREXA 5 mg OBLOŽENE TABLETE: OZNAKA FOLIJE PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 5 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z OBLOŽENIMI TABLETAMI V PRETISNIH OMOTIH****1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 7,5 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena obložena tableta vsebuje 7,5 mg olanzapina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 obloženih tablet  
35 obloženih tablet  
56 obloženih tablet  
70 obloženih tablet  
98 obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

**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**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija

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

EU/1/96/022/011 28 obloženih tablet

EU/1/96/022/025 35 obloženih tablet

EU/1/96/022/006 56 obloženih tablet

EU/1/96/022/031 70 obloženih tablet

EU/1/96/022/037 98 obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYPREXA 7,5 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI DVOJNIH TRAKOVIH**

**ZYPREXA 7,5 mg OBLOŽENE TABLETE: OZNAKA FOLIJE PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 7,5 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z OBLOŽENIMI TABLETAMI V PRETISNIH OMOTIH****1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 10 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena obložena tableta vsebuje 10 mg olanzapina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 obloženih tablet  
35 obloženih tablet  
56 obloženih tablet  
70 obloženih tablet  
98 obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

**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**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija

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

EU/1/96/022/009 28 obloženih tablet

EU/1/96/022/026 35 obloženih tablet

EU/1/96/022/010 56 obloženih tablet

EU/1/96/022/032 70 obloženih tablet

EU/1/96/022/038 98 obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

ZYPREXA 10 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI DVOJNIH TRAKOVIH**

**ZYPREXA 10 mg OBLOŽENE TABLETE: OZNAKA FOLIJE PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 10 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z OBLOŽENIMI TABLETAMI V PRETISNIH OMOTIH****1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 15 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena obložena tableta vsebuje 15 mg olanzapina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 obloženih tablet  
35 obloženih tablet  
56 obloženih tablet  
70 obloženih tablet  
98 obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

**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**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija

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

EU/1/96/022/012 28 obloženih tablet

EU/1/96/022/027 35 obloženih tablet

EU/1/96/022/021 56 obloženih tablet

EU/1/96/022/033 70 obloženih tablet

EU/1/96/022/039 98 obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYPREXA 15 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI DVOJNIH TRAKOVIH**

**ZYPREXA 15 mg OBLOŽENE TABLETE: OZNAKA FOLIJE PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 15 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z OBLOŽENIMI TABLETAMI V PRETISNIH OMOTIH****1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 20 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena obložena tableta vsebuje 20 mg olanzapina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 obloženih tablet  
35 obloženih tablet  
56 obloženih tablet  
70 obloženih tablet  
98 obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**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**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

**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**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija

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

EU/1/96/022/014 28 obloženih tablet

EU/1/96/022/028 35 obloženih tablet

EU/1/96/022/022 56 obloženih tablet

EU/1/96/022/034 70 obloženih tablet

EU/1/96/022/040 98 obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYPREXA 20 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI DVOJNIH TRAKOVIH**

**ZYPREXA 20 mg OBLOŽENE TABLETE: OZNAKA FOLIJE PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 20 mg obložene tablete  
olanzapin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z VIALO PRAŠKA****1. IME ZDRAVILA**

ZYPREXA 10 mg prašek za raztopino za injiciranje  
olanzapin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Vsaka viala vsebuje 10 mg olanzapina. Po pripravi vsak ml raztopine vsebuje 5 mg olanzapina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Laktoza monohidrat, vinska kislina, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za raztopino za injiciranje. 1 viala  
Prašek za raztopino za injiciranje. 10 vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intramuskularno uporabo. Viala za enkratno uporabo. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**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**

EXP  
Pripravljeno raztopino uporabite v eni uri.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Brizgo in neuporabljeno raztopino zavrzite v skladu s predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija

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

EU/1/96/022/016 Prašek za raztopino za injiciranje. 1 viala

EU/1/96/022/017 Prašek za raztopino za injiciranje. 10 vial

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**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 MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA 10 mg PRAŠKA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA, ČE JE POTREBNO**

ZYPREXA 10 mg olanzapin prašek za raztopino za injiciranje  
Za intramuskularno uporabo

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Raztopino uporabite v 1 uri.

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

Viala vsebuje 10 mg olanzapina.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo: informacije za uporabnika

**ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete**  
**ZYPREXA 5 mg obložene tablete**  
**ZYPREXA 7,5 mg obložene tablete**  
**ZYPREXA 10 mg obložene tablete**  
**ZYPREXA 15 mg obložene tablete**  
**ZYPREXA 20 mg obložene 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 s 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 s svojim zdravnikom ali s 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 ZYPREXA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ZYPREXA
3. Kako jemati zdravilo ZYPREXA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZYPREXA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

## **1. Kaj je zdravilo ZYPREXA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo ZYPREXA vsebuje zdravilno učinkovino olanzapin. Zdravilo ZYPREXA 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA**

### **Ne jemljite zdravila ZYPREXA:**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) 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 svojemu 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 ZYPREXA se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

- Uporaba zdravila ZYPREXA 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 ZYPREXA, povejte svojemu 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 ZYPREXA, 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 ZYPREXA, 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 ZYPREXA 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 svojemu 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 (tabletk za odvajanje vode)

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

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

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo ZYPREXA ni namenjeno bolnikom, mlajšim od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo ZYPREXA**

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

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

Še zlasti pa povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

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

### **Jemanje zdravila ZYPREXA skupaj z alkoholom**

Če ste dobili zdravilo ZYPREXA, ne pijte nobenega alkohola, saj lahko zdravilo ZYPREXA 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 s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Ko dojite, tega zdravila ne smete jemati, ker lahko majhne količine zdravila ZYPREXA prehajajo v materino mleko.

Pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo ZYPREXA, 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 ZYPREXA, počutili zaspane. Če se to zgodi, ne vozite ali upravljajte z orodji ali stroji. Povejte svojemu zdravniku.

### **Zdravilo ZYPREXA vsebuje laktozo**

Če vam je vaš zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo ZYPREXA**

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

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

ZYPREXA 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. ZYPREXA obložene tablete so za peroralno uporabo. ZYPREXA tablete pogoltnite cele z vodo.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ZYPREXA, kot bi smeli**

Bolniki, ki so vzeli večji odmerek zdravila ZYPREXA, 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 ZYPREXA**

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

### **Če ste prenehali jemati zdravilo ZYPREXA**

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

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

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s 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 svojega zdravnika, če opazite:

- nenavadne zgibke (pogost neželeni učinek, ki lahko prizadene do 1 od 10 bolnikov), posebno v mišicah obraza ali jezika;
- krvne strdke v venah (občasen neželeni učinek, ki lahko prizadene do 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 prizadenejo 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 upočasnjem 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 prizadenejo do 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 prizadenejo do 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 pozabljivost, 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 prizadenejo do 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 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Zdravilo ZYPREXA shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

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 ZYPREXA**

- Učinkovina je olanzapin. Ena ZYPREXA tableta vsebuje 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ali 20 mg zdravilne učinkovine. Natančna količina je navedena na obojnini vaših ZYPREXA tablet.
- Pomožne snovi so (jedro tablete) laktoza monohidrat, hiproloza, krosповidon, mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat in (obloga tablete) hipromeloza, titanov dioksid (E171), karnauba vosek.
- Dodatno vsebujejo različne jakosti ZYPREXA tablet še naslednje pomožne snovi:

### **JAKOST TABLET**

### **OSTALE POMOŽNE SNOVI**

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg tablete

(obloga tablete) šelak, makrogol, propilenglikol, polisorbat 80 in barvilo indigotin (E132), brezvodni etanol, izopropilalkohol, butanol, amonijev hidroksid

ZYPREXA 15 mg tablete

(obloga tablete) triacetin in barvilo indigotin (E132)

ZYPREXA 20 mg tablete

(obloga tablete) makrogol in sintetični rdeči železov oksid (E172)

### **Izgled zdravila ZYPREXA in vsebina pakiranja**

ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete so bele ter imajo natisnjeno oznako »LILLY« in numerično identifikacijo »4112«.

ZYPREXA 5 mg obložene tablete so bele ter imajo natisnjeno oznako »LILLY« in numerično identifikacijo »4115«.

ZYPREXA 7,5 mg obložene tablete so bele ter imajo natisnjeno oznako »LILLY« in numerično identifikacijo »4116«.

ZYPREXA 10 mg obložene tablete so bele ter imajo natisnjeno oznako »LILLY« in numerično identifikacijo »4117«.

ZYPREXA 15 mg obložene tablete so modre.

ZYPREXA 20 mg obložene tablete so rožnate.

Zdravilo ZYPREXA je na voljo v pakiranjih po 28, 35, 56, 70 ali 98 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija.

**Proizvajalec**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija.

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Nemčija.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija.

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano v {mesec LLLL}**

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

## **Navodilo za uporabo: informacije za uporabnika**

### **ZYPREXA 10 mg prašek za raztopino za injiciranje** 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.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo ZYPREXA in zakaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo ZYPREXA
3. Kako dobite zdravilo ZYPREXA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZYPREXA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo ZYPREXA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo ZYPREXA vsebuje zdravilno učinkovino olanzapin. ZYPREXA injekcija spada v skupino zdravil, imenovanih antipsihotiki, in se uporablja za zdravljenje simptomov vznemirjenosti in vedenjskih motenj, ki se lahko pojavijo pri naslednjih boleznih:

- shizofreniji, 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;
- maniji, bolezni s simptomi razburjenja ali evforije.

ZYPREXA injekcijo uporabljamo, ko je potrebna hitra vzpostavitev nadzora agitacije in vedenjskih motenj in ko zdravljenje z ZYPREXA tabletami ni primerno. Vaš zdravnik bo zamenjal vaše zdravljenje za ZYPREXA tablete, kakor hitro bo to primerno.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ZYPREXA**

##### **Ne uporabljajte zdravila ZYPREXA:**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) olanzapin ali katerikoli 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 svojemu 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 uporabe zdravila ZYPREXA injekcija se posvetujte s svojim zdravnikom ali z medicinsko sestro.

- Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če ste po injiciranju omotični ali se slabo počutite. Najbrž se boste morali uleči, dokler se ne boste bolje počutili. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta morda hotela tudi izmeriti vaš krvni tlak in srčno frekvenco.
- Uporaba zdravila ZYPREXA ni priporočljiva pri starejših bolnikih z demenco, saj lahko povzroči resne neželene učinke.
- Tovrstna zdravila lahko povzročijo nenavadne zgbike predvsem v mišicah obraza ali jezika. Če se vam to zgodi potem, ko ste prejeli zdravilo ZYPREXA, povejte svojemu 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. Injekcij ne boste več dobivali.
- Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo ZYPREXA, 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 ZYPREXA, 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 ZYPREXA 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 svojemu 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
- Če ste pred kratkim preživeli srčni napad, ali imate srčno obolenje, vključno s sindromom bolezni sinusnega vozla, nestabilno angino pectoris, ali imate nizek krvni tlak.
- 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 vašemu zdravniku, če ste kdaj doživeli možgansko kap ali »majhno« možgansko kap.

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

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo ZYPREXA ni namenjeno bolnikom, mlajšim od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo ZYPREXA**

Kombinacija zdravila ZYPREXA z naslednjimi zdravili lahko povzroči, da se počutite zaspani: zdravila za zdravljenje občutkov tesnobe ali ki vam pomagajo spati (pomirjevala, vključno z benzodiazepini) in zdravila za zdravljenje depresije. Med zdravljenjem z zdravilom ZYPREXA jemljite druga zdravila samo, če vam vaš zdravnik pove, da jih smete.

Če prejmete zdravilo ZYPREXA injekcija, ni priporočljivo sočasno dajanje injekcije benzodiazepina, saj to lahko povzroči pretirano zaspanost, ima lahko resne učinke na vaše srce ali dihanje ter v redkih primerih lahko povzroči smrt. Če vam mora vaš zdravnik dati injekcijo benzodiazepina za zdravljenje vašega stanja, mora od dajanja injekcije zdravila ZYPREXA poteči vsaj ena ura in po prejetju injekcije benzodiazepina vas bo potrebno skrbno spremljati.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Še zlasti pa povejte svojemu zdravniku, če jemljete zdravila za Parkinsonovo bolezen.

### **Jemanje zdravila ZYPREXA skupaj z alkoholom**

Če ste dobili zdravilo ZYPREXA, ne pijte nobenega alkohola, saj lahko zdravilo ZYPREXA 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 s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Ko dojite, tega zdravila ne smete uporabljati, ker lahko majhne količine zdravila ZYPREXA prehajajo v materino mleko.

Pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo ZYPREXA, 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 ZYPREXA, počutili zaspane. Če se to zgodi, ne vozite ali upravljajte z orodji ali stroji. Povejte svojemu zdravniku.

### **Zdravilo ZYPREXA vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Zdravilo ZYPREXA vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo ZYPREXA**

Podatki o pripravi in dajanju so v odstavku na koncu tega lističa, ki ga je mogoče odtrgati.

Vaš zdravnik bo odločil, koliko zdravila ZYPREXA potrebujete in za kako dolgo. Odmerek za prvo injekcijo je običajno 10 mg, vendar je lahko tudi nižji. V 24 urah se sme dati do 20 mg. Odmerek za bolnike, starejše od 65 let, je 2,5 mg ali 5 mg.

Zdravilo ZYPREXA je na voljo kot prašek. Vaš zdravnik ali medicinska sestra bo pripravil iz praška raztopino. ZYPREXA injekcija je za intramuskularno uporabo. Pravilna količina raztopine bo injicirana v vašo mišico.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila ZYPREXA, kot bi smeli**

Bolniki, ki so prejeli večji odmerek zdravila ZYPREXA, 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 vključujejo: akutno zmedenost, krče (epilepsijo), komo, kombinacijo zvišane telesne temperature, hitrega dihanja, znojenja, okorelosti mišic in omotičnosti ali zaspanosti, upočasnjeno dihanje, aspiracijo, visok krvni tlak ali nizek krvni tlak, motnje srčnega ritma. Povejte vašemu zdravniku ali medicinski sestri, kaj vas skrbi.

Potrebni je samo nekaj odmerkov ZYPREXA injekcije. Vaš zdravnik bo odločil, kdaj potrebujete odmerek ZYPREXA injekcije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

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

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- nenavadne zgibke (pogost neželeni učinek, ki lahko prizadene do 1 od 10 bolnikov), posebno v mišicah obraza ali jezika;
- krvne strdke v venah (občasen neželeni učinek, ki lahko prizadene do 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).

Pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov) pri zdravlilu ZYPREXA injekcija vključujejo počasnejši ali hitrejši srčni utrip, zaspanost, nizek krvni tlak, občutek neugodja na mestu injiciranja.

Nekateri ljudje imajo lahko po injekciji občutek omotice ali oslabelosti (z upočasnjanim srčnim utripom), zlasti pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja. To običajno mine samo od sebe, če pa ne, povejte svojemu zdravniku.

Občasni neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 100 bolnikov) vključujejo počasnejše dihanje in motnje srčnega ritma, ki so lahko resne.

Poleg tega so pri bolnikih, ki so zdravilo ZYPREXA jemali peroralno, poročali o naslednjih neželenih učinkih.

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

Drugi pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo do 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.

Drugi občasni neželeni učinki (lahko prizadenejo do 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 pozabljivost, 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 prizadenejo do 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 ter podaljšano in/ali bolečo erekcijo.

Zelo redki neželeni učinki 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po pripravi raztopine ZYPREXA injekcije to uporabite v eni uri. Po pripravi ne zamrzujte.

Neporabljeno vsebino zavržite.

## **6. DODATNE INFORMACIJE**

### **Kaj vsebuje ZYPREXA injekcija**

- Zdravilna učinkovina je olanzapin. Ena viala vsebuje 10 mg zdravilne učinkovine.
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, vinska kislina, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

### **Izgled ZYPREXA injekcije in vsebina pakiranja**

Zdravilo ZYPREXA je na voljo kot rumen prašek v viali. Iz viala zdravila ZYPREXA lahko dobimo 10 mg olanzapina. Vaš zdravnik ali medicinska sestra bo pripravil iz praška raztopino, ki vam jo bodo injicirali.

ZYPREXA injekcije so na voljo v pakiranjih po 1 ali 10 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija.

### **Proizvajalec**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Nemčija.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Nemčija.

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano {mesec LLLL}**

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

-----  
(Perforacija, ki omogoča, da zdravstveno osebje odtrga informacije.)

## NAVODILA ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE

### Priprava in dajanje ZYPREXE

ZYPREXA prašek za raztopino za injiciranje pripravljajte samo z vodo za injekcije.

ZYPREXA praška za raztopino za injiciranje v brizgi ne smemo mešati s katerikoli zdravilom, ki je na trgu, zaradi inkompatibilnosti. Glejte spodaj navedene primere.

Olanzapina za injiciranje v brizgi ne smemo mešati s haloperidolom za injiciranje, ker se je za posledično nizko pH vrednost izkazalo, da sčasoma razgradi olanzapin.

Olanzapina za injiciranje v brizgi ne smemo mešati z benzodiazepini ali ga dajati sočasno z njimi.

### Prašek za raztopino za injiciranje

ZYPREXA prašek za raztopino za injiciranje pripravite z uporabo standardnih aseptičnih metod za pripravo zdravil za parenteralno uporabo.

1. Sterilno brizgo napolnite z 2,1 ml vode za injekcije. Injicirajte v vialo ZYPREXA praška za raztopino za injiciranje.
2. Vrtite vialo, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi, kar da rumeno obarvano raztopino. Viala vsebuje 11,0 mg olanzapina v obliki raztopine 5 mg/ml. Če sterilno brizgo napolnete z 2,0 ml raztopine, 1 mg olanzapina ostane v viali in brizgi, kar omogoča injiciranje 10 mg olanzapina.
3. Naslednja tabela kaže prostornine injekcij za injiciranje različnih odmerkov olanzapina:

| Odmerek (mg) | Prostornina injekcije (ml) |
|--------------|----------------------------|
| 10           | 2,0                        |
| 7,5          | 1,5                        |
| 5            | 1,0                        |
| 2,5          | 0,5                        |

4. Raztopino injicirajte intramuskularno. Ne injicirajte intravensko ali subkutano.
5. Zavržite brizgo in morebitni preostanek raztopine v skladu z ustreznimi kliničnimi postopki.
6. Raztopino uporabite najkasneje v 1 uri po pripravi. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizuelno preveriti, če vsebujejo delce snovi.