

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPÁVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olanzapine Cipla 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2.5 mg olanzapinum

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 80,7 mg monohydrátu laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým '2.5' na jedné straně a 'CZ' na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

Olanzapin je účinný při udržování klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří na začátku léčby odpověděli zlepšením.

Olanzapin je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod.

Olanzapin je indikován k prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou, u kterých léčba manické epizody olanzapinem byla účinná (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Schizofrenie: Doporučená počáteční dávka olanzapinu je 10 mg/den.

Manická epizoda: Počáteční dávka je 15 mg v jedné denní dávce v monoterapii nebo 10 mg denně v kombinaci (viz bod 5.1).

Prevence recidivy bipolární poruchy: Doporučená počáteční dávka je 10 mg/den. U pacientů, kteří byli v manické epizodě léčeni olanzapinem, pokračujte pro prevenci rekurence v terapii stejnou dávkou. Pokud se objeví nová manická, smíšená nebo depresivní epizoda, léčba olanzapinem by měla pokračovat (s optimalizací dávky podle potřeby) s přídatnou terapií příznaků poruchy nálady podle klinické indikace.

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém zhodnocení a nemělo by k němu docházet v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u dospívajících pacientů byly hlášeny ve srovnání se studiemi u dospělých vyšší hodnoty nárůstu tělesné hmotnosti a hladin lipidů a prolaktinu (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není běžně nižší počáteční dávka (5 mg/den) nutná, ale měla by být v odůvodněných případech zvážena (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Je vhodné zvážit nižší počáteční dávku (5 mg) u těchto pacientů. V případě středně závažného poškození jater (cirhóza, Child-Pugh class A nebo B) by počáteční dávka měla být 5 mg a zvyšována by měla být opatrně.

Pohlaví

Ženám ve srovnání s muži není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, které by mohly zpomalovat metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek by mělo být obezřetné, i když je indikované.

(Viz body 4.5 a 5.2)

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Pacienti se známým rizikem glaukomu s uzavřeným úhlem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při antipsychotické léčbě může trvat několik dní až týdnů, než dojde ke zlepšení klinického stavu pacienta. Po tuto dobu by měl být pacient pod pečlivou kontrolou.

Psychózy a poruchy chování související s demencí

Olanzapin není schválen k léčbě psychóz a poruch chování souvisejících s demencí a není doporučen k podávání u této skupiny pacientů z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. V placebem kontrolovaných klinických studiích (v trvání 6-12 týdnů) u starších pacientů (průměrný věk 78 let) s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí byla u pacientů léčených olanzapinem dvojnásobná incidence úmrtí ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (3,5% vs. 1,5% resp.). Vyšší incidence úmrtí nesouvisela s dávkou olanzapinu (průměrná denní dávka 4,4 mg) nebo s délkou léčby. Rizikovými faktory, které se mohou podílet na zvýšené mortalitě u této skupiny pacientů, jsou věk nad 65 let, dysfagie, sedace, malnutrice a dehydratace, plicní onemocnění (např. pneumonie s i bez aspirace) nebo současné užívání benzodiazepinů. Vyšší incidence úmrtí u pacientů léčených olanzapinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo byla však na uvedených rizikových faktorech nezávislá.

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemická ataka), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost

olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu k léčbě psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích bylo původně požadováno, aby pacienti byli stabilizováni na nejnižší účinné dávce antiparkinsonika (dopaminový agonista) a aby zůstali na léčbě stejným antiparkinsonikem a stejnou dávkou po celou dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení zkoušejícího mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní nestabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky svědčící o NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelná vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

Méně často byly hlášeny hyperglykémie a/nebo exacerbace diabetu spojené příležitostně s ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech tomu předcházelo zvýšení tělesné hmotnosti, což mohlo být predisponujícím faktorem. V souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby je doporučeno příslušné klinické monitorování, např. měření hladiny glukózy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by měly být sledovány známky a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně by měla být kontrolována tělesná hmotnost, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každé tři měsíce.

Změny hladin lipidů

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly u pacientů léčených olanzapinem pozorovány nežádoucí změny hladin lipidů (viz bod 4.8). Změny lipidového profilu by měly být ošetřeny podle klinické potřeby, obzvláště u pacientů s dyslipidemií a u pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj poruch lipidů. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by v souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby měly být pravidelně kontrolovány hladiny lipidů, např. před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každých 5 let.

Anticholinergní aktivita

Ačkoliv byla *in vitro* prokázána anticholinergní aktivita, zkušenosti během klinických studií ukázaly nízkou incidenci souvisejících příhod. Protože klinické zkušenosti s podáváním olanzapinu u pacientů s jiným souběžným onemocněním jsou omezené, doporučuje se zvýšená pozornost, pokud je olanzapin předepisován pacientům s hypertrofií prostaty, paralytickým ileem nebo podobnými stavy.

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem přerušit.

Neutropenie

Opatrnosti je třeba u pacientů s nižším počtem leukocytů a/nebo neutrofilů z jakýchkoliv příčin, u pacientů užívajících léky způsobující neutropenii, u pacientů s anamnézou polékového útlumu kostní dřeně nebo útlumem kostní dřeně způsobeným souběžným onemocněním, radiační terapií nebo chemoterapií, u pacientů s hypereozinofilií nebo s myeloproliferativní chorobou. Neutropenie byla běžně hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (viz bod 4.8).

Přerušeni léčby

Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1$) hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea nebo zvracení.

QT interval

V klinických studiích bylo u pacientů léčených olanzapinem klinicky významné prodloužení QTc intervalu (korekce QT podle Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] kdykoliv po vstupním vyšetření u pacientů se vstupní hodnotou QTcF < 500 ms) méně časté (0,1% až 1%), bez signifikantních rozdílů v průvodních srdečních příhodách ve srovnání s placebem. Přesto je třeba, jako u ostatních antipsychotik, zvýšené opatrnosti, je-li olanzapin předepisován s léky prodlužujícím QTc interval, obzvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QTc intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnesémií.

Tromboembolismus

Časová souvislost léčby olanzapinem a žilního tromboembolismu byla hlášena méně často ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$). Kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolismu a léčbou olanzapinem nebyl stanoven. Avšak protože u pacientů se schizofrenií jsou často přítomny i jiné rizikové faktory žilního tromboembolismu, je nutné vzít v úvahu všechny možné rizikové faktory VTE (venous thromboembolism), např. imobilizaci pacientů, a vykonat preventivní opatření.

Obecná CNS aktivita

Vzhledem k primárnímu účinku olanzapinu na centrální nervovou soustavu je třeba opatrnosti při současném užívání s jinými centrálně působícími léky či alkoholem. Protože olanzapin působí *in vitro* jako dopaminový antagonist, může působit proti účinku přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Křeče

Olanzapin by měl být používán opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze, anebo u těch, kteří mají pro křeče dispozice. U pacientů léčených olanzapinem byly křeče hlášeny méně často. Ve většině těchto případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory.

Tardivní dyskineze

V ročních nebo kratších srovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Přesto riziko tardivní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy tardivní dyskineze by se mělo zvážit snížení dávky anebo přerušení podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušení léčby.

Posturální hypotenze

V klinických studiích byla zřídka u starších pacientů pozorována posturální hypotenze. U pacientů starších 65 let je jako u ostatních antipsychotik doporučeno pravidelně měřit krevní tlak.

Náhlé srdeční úmrtí

V postmarketingovém sledování olanzapinu byly u pacientů léčených olanzapinem nahlášeny případy náhlého srdečního úmrtí. V retrospektivní observační kohortové studii bylo riziko předpokládaného náhlého srdečního úmrtí u pacientů léčených olanzapinem přibližně dvojnásobné oproti pacientům, kteří neužívali antipsychotika. V této studii bylo riziko při užívání olanzapinu porovnatelné s rizikem užívání atypických antipsychotik spojených do jedné analýzy.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících. Klinická hodnocení provedená u pacientů ve věkovém rozmezí 13-17 let ukázala různé nežádoucí účinky, včetně nárůstu tělesné hmotnosti, změny metabolických parametrů a zvýšení hladiny prolaktinu. Dlouhodobé důsledky spojené s těmito příhodami nebyly studovány a zůstávají neznámy (viz body 4.8 a 5.1).

Laktóza

Tablety přípravku OLANZAPINE CIPLA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

Vzhledem k tomu, že je olanzapin metabolizován izoenzymem CYP1A2, mohou látky, které specificky tento izoenzym indukují nebo inhibují, ovlivnit farmakokinetiku olanzapinu.

Indukce CYP1A2

Kouření a karbamazepin mohou indukovat metabolismus olanzapinu, což může vést ke snížení koncentrace olanzapinu. Bylo pozorováno zanedbatelné, případně jen mírné zvýšení clearance olanzapinu. I když je klinický dopad pravděpodobně minimální, doporučuje se klinické monitorování a v nezbytných případech je možné zvážit zvýšení dávek olanzapinu (viz bod 4.2).

Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřáček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů. U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

Aktivní uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50 až 60%, proto by se mělo užívat nejmeně 2 hodiny před nebo po užití olanzapinu.

Fluoxetin (inhibitor CYP2D6), jednorázové dávky antacida (hliník, hořčík) nebo cimetidinu neměly významný vliv na farmakokinetiku olanzapinu.

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin *in vitro* neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i *in vivo* studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolizace), warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

Terapeutické monitorování plazmatických hladin valproátu neukázalo, že je při zahájení přídatné medikace olanzapinem nutná úprava dávkování.

Obecná aktivita CNS

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů požívajících alkohol nebo užívajících léčivé přípravky působící tlumivě na CNS.

Současné užívání olanzapinu a léčivých přípravků k léčbě Parkinsonovy choroby a demence není doporučeno (viz bod 4.4).

QTc interval

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů užívajících současně olanzapin a léčivé přípravky, u kterých je známo, že prodlužují QTc interval (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné přiměřené a dobře vedené studie u gravidních žen. Pacientky by měly být poučené, aby lékaře informovaly o graviditě anebo plánované graviditě během užívání olanzapinu. Avšak kvůli nedostatku zkušeností by olanzapin měl být v graviditě podáván pouze tehdy, když jeho prospěšnost vyváží potenciální nebezpečí pro plod.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně olanzapinu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v rovnovážném stavu byla odhadnuta na 1,8% dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg). Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jelikož olanzapin může způsobit ospalost a závratě, pacienti by měli být opatrní při obsluze strojů včetně řízení motorových vozidel.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí

Nejčastěji hlášenými (pozorované u $\geq 1\%$ pacientů) nežádoucími účinky spojenými s užíváním olanzapinu v klinických studiích byla ospalost, zvýšení tělesné hmotnosti, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholesterylu, glukózy a triglyceridů (viz bod 4.4), glykosurie, zvýšená chuť k jídlu, závratě, akatizie, parkinsonismus, leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4), dyskineze, ortostatická hypotenze, anafylakoidní účinky, přechodné asymptomatické zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4), rash, asténie, únava, horečka, artralgie, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, vysoké hladiny gamma glutamyltransferázy, kyseliny močové a kreatinfosfokinázy a otok.

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující tabulka podává seznam nežádoucích účinků a laboratorních nálezů pozorovaných ve spontánních hlášeních a v klinických hodnoceních. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četností výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			
	Eozinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombocytopenie ¹¹
Poruchy imunitního systému			
		Hypersenzitivita ¹¹	
Poruchy metabolismu a výživy			
Zvýšení tělesné hmotnosti ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridů ^{2,5} Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) ¹¹	Hypotermie ¹²
Poruchy nervového systému			
Ospalost	Závratě Akatie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskineze ⁶	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí ¹¹ Dystonie (včetně okulogrické krize) ¹¹ Tardivní dyskineze ¹¹ Annézie ⁹ Dysartrie	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) ¹² Příznaky z vysazení ^{7, 12}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
		Epistaxe ⁹	
Srdeční poruchy			
		Bradykardie Prodloužení QT _c intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlé úmrtí (viz bod 4.4) ¹¹
Cévní poruchy			
Ortostatická hypotenze ¹⁰		Tromboembolismus (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy			
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze ⁹	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater) ¹¹

Poruchy kůže a podkožní tkáně			
	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹
Poruchy ledvin a močových cest			
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
	Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů	Priapismus ¹²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰		
Vyšetření			
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu	
			Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím			
			Syndrom z vysazení u novorozen ců (viz bod 4.6)

¹Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti bylo pozorováno napříč všemi základními kategoriemi dle BMI (Body Mass Index). Při krátkodobé léčbě (medián trvání 47 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$ velmi časté (22,2%), o $\geq 15\%$ časté (4,2%) a o $\geq 25\%$ bylo méně časté (0,8%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 48 týdnů) bylo u pacientů zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$, o $\geq 15\%$ a o $\geq 25\%$ velmi časté (64,4%, 31,7%, resp. 12,3%).

²Průměrné zvýšení hodnot lipidů nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) bylo vyšší u pacientů bez prokázané poruchy regulace tuků na začátku léčby.

³Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 5,17$ mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l). Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l) byly velmi časté.

⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny glukózy nalačno (< 5,56 mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké (≥ 7 mmol/l). Změny počátečních hodnot glukózy nalačno z hraničních ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) na vysoké (≥ 7 mmol/l) byly velmi časté.

⁵Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno (< 1,69 mmol/l), které vzrostly na vysoké ($\geq 2,26$ mmol/l). Změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot ($\geq 1,69$ mmol/l - < 2,26 mmol/l) na vysoké ($\geq 2,26$ mmol/l) byly velmi časté.

⁶V klinických studiích byl výskyt parkinsonismu a dystonie u pacientů léčených olanzapinem číselně vyšší, ale statisticky se signifikantně nelišil od placeba. Parkinsonismus, akathisie a dystonie se vyskytly vzácněji při užívání olanzapinu než při užívání odpovídajících dávek haloperidolu. Vzhledem k nedostatku podrobných informací o akutních a pozdních extrapyramidových příznacích v anamnéze není možné rozhodnout, zda olanzapin způsobuje tardivní dyskinezi a/nebo další pozdní extrapyramidové příznaky méně často.

⁷Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea a zvracení.

⁸V klinických hodnoceních trvajících až 12 týdnů překročily plazmatické koncentrace prolaktinu horní hranici normálního rozmezí u přibližně 30% pacientů léčených olanzapinem s normální počáteční hladinou prolaktinu. U většiny těchto pacientů bylo zvýšení obvykle mírné a zůstalo pod dvojnásobkem horní hranice normálního rozmezí.

⁹Nežádoucí účinek zjištěný z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

¹⁰Odhadnuto z naměřených hodnot z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

¹¹Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla určena s využitím integrované databáze olanzapinu.

¹²Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla odhadnuta na horní hranici 95% intervalu spolehlivosti s využitím integrované databáze olanzapinu.

Dlouhodobé užívání (nejméně 46 týdnů)

Procento pacientů, u kterých se projeví nežádoucí účinky - klinicky významný vzestup tělesné hmotnosti, glukózy, celkového LDL/HDL cholesterolu nebo triglyceridů - se v průběhu času zvyšuje. U dospělých pacientů, kteří dokončili léčbu v délce 9-12 měsíců, se stupeň nárůstu hladiny glukózy v krvi zpomalil přibližně po 6 měsících.

Další informace týkající se specifických populací

V klinických studiích u starších pacientů s demencí byla léčba olanzapinem spojena s vyšší incidencí úmrtí a cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (viz také bod 4.4). Velmi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním olanzapinu u této skupiny pacientů byly abnormální chůze a pády. Často byly pozorovány pneumonie, zvýšení tělesné teploty, letargie, erythém, zrakové halucinace a inkontinence moči.

V klinických studiích u pacientů s Parkinsonovou chorobou a s psychózou související s podáváním dopaminového agonisty bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinace.

V jedné klinické studii u pacientů v manické fázi bipolární poruchy měla léčba valproátem v kombinaci s olanzapinem za následek 4,1% incidenci neutropenie; potenciálně přispívajícím faktorem by mohly být vysoké plazmatické hladiny valproátu. Současné podání olanzapinu s lithiem nebo valproátem vedlo ke zvýšení výskytu ($\geq 10\%$) tremoru, sucha v ústech, zvýšené chuti k jídlu a nárůstu tělesné hmotnosti. Poruchy řeči byly také hlášeny často. Při léčbě olanzapinem v kombinaci s lithiem nebo divalproexem došlo v akutní fázi léčby (trvající max. 6 týdnů) ke zvýšení tělesné

hmotnosti o $\geq 7\%$ u 17,4% pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (trvající max. 12 týdnů) pro prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou byla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti o $>7\%$ u 39,9% pacientů.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Ačkoli nebyly provedeny studie navržené pro porovnání dospívajících a dospělých pacientů, data z klinických hodnocení dospívajících byla srovnána s údaji získanými ze studií u dospělých.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené s vyšší četností výskytu u dospívajících pacientů (ve věku 13-17 let) oproti dospělým pacientům, nebo nežádoucí účinky identifikované pouze v průběhu krátkodobých klinických hodnocení u dospívajících pacientů. Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) se zdá, že se ve srovnání s dospělou populací vyskytuje u dospívajících pacientů s vyšší frekvencí. Velikost váhového přírůstku a procento dospívajících, u kterých došlo ke klinicky významnému nárůstu tělesné hmotnosti, byly vyšší při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) ve srovnání s krátkodobým užíváním.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Zvýšení tělesné hmotnosti ¹³ , zvýšené hladiny triglyceridů ¹⁴ , zvýšená chuť k jídlu. Časté: zvýšené hladiny cholesterolu ¹⁵
Poruchy nervového systému Velmi časté: Sedace (zahrnující: hypersomnii, lethargii, ospalost)
Gastrointestinální poruchy Časté: Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).
Vyšetření Velmi časté: Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu ¹⁶ .

¹³Při krátkodobé léčbě (medián trvání 22 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti (kg) o $\geq 7\%$ velmi časté (40,6%), zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 15\%$ bylo časté (7,1%) a zvýšení o $\geq 25\%$ bylo časté (2,5%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) došlo k nárůstu tělesné hmotnosti u 89,4% o $\geq 7\%$, u 55,3% o $\geq 15\%$ a u 29,1% o $\geq 25\%$ oproti počáteční tělesné hmotnosti.

¹⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 1,016$ mmol/l), které vzrostly na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l) a změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno, kdy došlo ke zvýšení hladin z normálních ($< 4,39$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l), byly pozorovány často. Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l) byly velmi časté.

¹⁶Zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu bylo hlášeno u 47,4% dospívajících pacientů.

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Mezi velmi časté příznaky (výskyt $> 10\%$) předávkování patří tachykardie, agitovanost/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové příznaky a nižší stupeň vědomí mezi sedací a komatem.

Další zdravotně významné důsledky předávkování zahrnují delirium, křeče, koma, možný neuroleptický maligní syndrom, útlum dýchání, aspiraci, hypertenzi nebo hypotenzi, srdeční arytmii ($<2\%$ případů předávkování) a zástavu dýchání a srdeční činnosti. Fatální případy se vyskytly už po

akutním předávkování dávkou 450 mg, ale rovněž bylo popsáno přežití po akutním předávkování dávkou 2 g perorálního olanzapinu.

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

Nedoporučuje se vyvolání zvracení. Mohou být indikovány jiné standardní postupy používané při léčbě předávkování (např. výplach žaludku, podání aktivního uhlí). Ukázalo se, že současné podání aktivního uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50-60%.

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diazepiny, oxazepiny a thiazepiny ATC kód: N05A H03

Farmakodynamické účinky

Olanzapin je antipsychotická, antimanická a náladu stabilizující látka, která vykazuje široké farmakologické působení na řadu receptorových systémů.

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ($K_i < 100$ nM) pro serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , cholinergní muskarinové receptory (M_1 - M_5), α_1 adrenergní a histaminové H_1 receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na $5HT_2$, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší *in vitro* afinitu k serotoninovým $5HT_2$ receptorům než k dopaminovým D_2 a vyšší $5HT_2$ než D_2 aktivitu na *in vivo* modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (SNr) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhybovací odpověď v předpovědním testu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, t.j. v předpovědním testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesiluje odpověď v "anxiolytickém testu".

Ve studii pozitronové emisní tomografie (PET) účinku jednorázové dávky (10 mg) u zdravých dobrovolníků zobrazoval olanzapin více $5HT_{2A}$ receptory než dopaminové D_2 receptory. Navíc zobrazovací studie jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) odhalila, že obsazenost D_2 receptorů u schizofrenních pacientů odpovídajících na olanzapin byla nižší než u pacientů odpovídajících na jiná antipsychotika a risperidon, zatímco u pacientů odpovídajících na klozapin byla srovnatelná.

Klinická účinnost

Ve dvou ze dvou placebo kontrolovaných a dvou ze tří porovnávacích studií s aktivním komparátorem s více než 2 900 schizofrenními pacienty s pozitivními i negativními symptomy vykazoval olanzapin statisticky významně větší zlepšení jak u negativních, tak i pozitivních symptomů.

V mezinárodní dvojitě zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a heminatium-valproát (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

Ve 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě olanzapinem a byli poté randomizováni k užívání olanzapinu nebo placeba, prokázal olanzapin vůči placebu v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky významnou superioritu. Olanzapin také vykázal ve srovnání s placebem statisticky významnou výhodu v prevenci recidivy jak mánie, tak deprese.

Ve druhé 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě kombinací olanzapinu a lithia a byli poté randomizováni k užívání samotného olanzapinu nebo lithia, byl olanzapin v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky nominální vůči lithiu (olanzapin 30,0%, lithium 38,3%; $p=0,055$).

V 18měsíční studii s kombinační léčbou u pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou, kteří byli stabilizováni při léčbě olanzapinem spolu se stabilizátorem nálady (lithium nebo valproát), nebyla dlouhodobá kombinační léčba olanzapinem spolu s lithiem nebo valproátem statisticky významně superiorní vůči léčbě samotným lithiem nebo valproátem v prodloužení doby do recidivy bipolární poruchy definované podle syndromových (diagnostických) kritérií.

Pediatrická populace

Zkušenosti s používáním u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezeny na krátkodobá data účinnosti u schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200 dospívajících. Olanzapin byl užíván v flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den. V průběhu léčby olanzapinem došlo u dospívajících k signifikantně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Velikost změn hladin na lačno celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Údaje o přetrvávání účinku nejsou k dispozici a jsou pouze omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti (viz body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Olanzapin se po perorálním podání dobře vstřebává a dosahuje maximální koncentrace v plazmě za 5 až 8 hodin. Vstřebávání není ovlivněno jídlem. Absolutní perorální biologická dostupnost vztažena k intravenóznímu podání nebyla stanovena.

Distribuce v organismu

Při plazmatické koncentraci 7 až 1 000 ng/ml se olanzapin vázal přibližně z 93% na plazmatické bílkoviny. Olanzapin se váže především na albumin a kyselý α_1 -glykoprotein.

Biotransformace

Olanzapin je metabolizovaný v játrech cestou konjugace a oxidace. V cirkulaci se z metabolitů objeví hlavně 10-N-glukuronid, který neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Cytochromy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 přispívají k tvorbě N-desmethyl a 2-hydroxymethyl metabolitů, vykazujících významně nižší *in vivo* farmakologickou aktivitu než olanzapin ve studiích na zvířatech. Převážná část farmakologické aktivity je způsobená původním olanzapinem.

Eliminace z organismu

Po perorálním podání se průměrný poločas vylučování olanzapinu u zdravých jedinců lišil podle věku a pohlaví.

U zdravých starších jedinců (65 let a více) byl průměrný poločas vylučování prodloužený v porovnání se zdravými jedinci pod 65 let (51,8 h versus 33,8 h) a clearance byla snížena (17,5 versus 18,2 l/h). Farmakokinetická odchylka pozorovaná u starších jedinců je v mezích odchylek normálních jedinců. U 44 schizofrenických pacientů starších 65 let nebyl při dávkách 5-20 mg/den pozorován zvláštní výskyt nežádoucích účinků.

U žen oproti mužům byl průměrný poločas vylučování poněkud prodloužen (36,7 versus 32,3 h) a clearance byla snížena (18,9 versus 27,3 l/h). Přesto vykazuje olanzapin (5-20mg) srovnatelný bezpečnostní profil u žen (n=467) jako u mužů (n=869).

Porucha funkce ledvin

Renální insuficience u pacientů (creatininová clearance <10 ml/min) ve srovnání se zdravými nezpůsobovala významný rozdíl poločasu eliminace (37,7 versus 32,4 h) nebo clearance (21,2 versus 25,0 l/h). Studie rovnováhy ukázala, že přibližně 57% radioaktivně značeného olanzapinu se objevilo v moči převážně jako metabolity.

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18,7 l/h a 14,1 l/h).

U nekuřáků oproti kuřákům (ženy i muži) byl průměrný poločas vylučování prodloužen (38,6 v. 30,4 h) a clearance snížena (18,6 v. 27,7 l/h).

Plazmatická clearance olanzapinu je nižší u starších než u mladších jedinců, u žen než u mužů a u nekuřáků oproti kuřákům. Závažnost vlivu věku, pohlaví a kouření na clearance a poločas vylučování olanzapinu je malý v porovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci.

Klinická studie nepopisuje žádné rozdíly farmakokinetických parametrů mezi bělochy, Japonci a Číňany.

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

Příznaky toxicity po perorálním podání hlodavcům obsahovaly silnou neuroleptickou složku: hypoaktivitu, kóma, třes, klonické křeče, slinění a zpomalení zvyšování hmotnosti. Střední letální dávka u myši byla přibližně 210 mg/kg a u potkanů 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorázovou perorální dávku 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Mezi klinické příznaky patřil útlum, ataxie, třes, zrychlený pulz, dušnost, mióza a anorexie. U opic vyvolala jednorázová perorální dávka až do 100 mg/kg vyčerpanost a vyšší dávky částečné bezvědomí.

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích, které trvaly u myši až 3 měsíce a u potkanů a psů až 1 rok, se ukázaly jako hlavní účinky deprese CNS, anticholinergní účinky a hematologické poruchy. Na depresi CNS se vyvinula tolerance. Růstové parametry byly při vysokých dávkách sníženy. Reverzibilní účinky spojené se zvýšenou hladinou prolaktinu u potkanů zahrnovaly pokles hmotnosti ovárií a uteru, a morfologické změny vaginálního epitelu a prsní žlázy.

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

Olanzapin se neukázal jako mutanogenní nebo klastogenní v žádném ze standardních testů, které zahrnovaly bakteriální testy mutagenity *in vitro* a *in vivo* testy u savců.

Kancerogenita

Na základě výsledků studií na myších a potkanech bylo zjištěno, že olanzapin není kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Hyprolosa
Magnesium-stearát

Obal tablety

potahová soustava Opadry II bílá obsahující:
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktosy
Makrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte v teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28 nebo 56 tabletách v krabičce.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/426/001 - Olanzapine Cipla –	2,5 mg -potahované tablety-28 tablet v krabičce.
EU/1/07/426/002 - Olanzapine Cipla –	2,5 mg -potahované tablety-56 tablet v krabičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. listopad 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 01. října 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olanzapine Cipla 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg olanzapinum.

Pomocná látka se známým účinkem : Jedna potahovaná tableta obsahuje 161,3 mg monohydrátu laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým 'OLZ 5' na jedné straně a nápisem 'NEO' na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

Olanzapin je účinný při udržování klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří na začátku léčby odpověděli zlepšením.

Olanzapin je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod.

Olanzapin je indikován k prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou, u kterých léčba manické epizody olanzapinem byla účinná (viz bod 5.1).

4.3 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Schizofrenie: Doporučená počáteční dávka olanzapinu je 10 mg/den.

Manická epizoda: Počáteční dávka je 15 mg v jedné denní dávce v monoterapii nebo 10 mg denně v kombinaci (viz bod 5.1).

Prevence recidivy bipolární poruchy: Doporučená počáteční dávka je 10 mg/den. U pacientů, kteří byli v manické epizodě léčeni olanzapinem, pokračujte pro prevenci rekurence v terapii stejnou dávkou. Pokud se objeví nová manická, smíšená nebo depresivní epizoda, léčba olanzapinem by měla pokračovat (s optimalizací dávky podle potřeby) s přídatnou terapií příznaků poruchy nálady podle klinické indikace.

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém zhodnocení a nemělo by k němu docházet v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u dospívajících pacientů byly hlášeny ve srovnání se studiemi u dospělých vyšší hodnoty nárůstu tělesné hmotnosti a hladin lipidů a prolaktinu (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není běžně nižší počáteční dávka (5 mg/den) nutná, ale měla by být v odůvodněných případech zvažena (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Je vhodné zvážit nižší počáteční dávku (5 mg) u těchto pacientů. V případě středně závažného poškození jater (cirhóza, Child-Pugh class A nebo B) by počáteční dávka měla být 5 mg a zvyšována by měla být opatrně.

Pohlaví

Ženám ve srovnání s muži není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, které by mohly zpomalovat metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek by mělo být obezřetné, i když je indikované.

(Viz body 4.5 a 5.2)

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Pacienti se známým rizikem glaukomu s uzavřeným úhlem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při antipsychotické léčbě může trvat několik dní až týdnů, než dojde ke zlepšení klinického stavu pacienta. Po tuto dobu by měl být pacient pod pečlivou kontrolou.

Psychózy a poruchy chování související s demencí

Olanzapin není schválen k léčbě psychóz a poruch chování souvisejících s demencí a není doporučen k podávání u této skupiny pacientů z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. V placebem kontrolovaných klinických studiích (v trvání 6-12 týdnů) u starších pacientů (průměrný věk 78 let) s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí byla u pacientů léčených olanzapinem dvojnásobná incidence úmrtí ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (3,5% vs. 1,5% resp.). Vyšší incidence úmrtí nesouvisela s dávkou olanzapinu (průměrná denní dávka 4,4 mg) nebo s délkou léčby. Rizikovými faktory, které se mohou podílet na zvýšené mortalitě u této skupiny pacientů, jsou věk nad 65 let, dysfagie, sedace, malnutrice a dehydratace, plicní onemocnění (např. pneumonie s i bez aspirace) nebo současné užívání benzodiazepinů. Vyšší incidence úmrtí u pacientů léčených olanzapinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo byla však na uvedených rizikových faktorech nezávislá.

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemická ataka), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost

olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu k léčbě psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích bylo původně požadováno, aby pacienti byli stabilizováni na nejnižší účinné dávce antiparkinsonika (dopaminový agonista) a aby zůstali na léčbě stejným antiparkinsonikem a stejnou dávkou po celou dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení zkoušejícího mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní nestabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky svědčící o NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelná vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

Méně často byly hlášeny hyperglykémie a/nebo exacerpace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech tomu předcházelo zvýšení tělesné hmotnosti, což mohlo být predisponujícím faktorem. V souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby je doporučeno příslušné klinické monitorování, např. měření hladiny glukózy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by měly být sledovány známky a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně by měla být kontrolována tělesná hmotnost, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každé tři měsíce.

Změny hladin lipidů

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly u pacientů léčených olanzapinem pozorovány nežádoucí změny hladin lipidů (viz bod 4.8). Změny lipidového profilu by měly být ošetřeny podle klinické potřeby, obzvláště u pacientů s dyslipidemií a u pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj poruch lipidů. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by v souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby měly být pravidelně kontrolovány hladiny lipidů, např. před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každých 5 let.

Anticholinergní aktivita

Ačkoliv byla *in vitro* prokázána anticholinergní aktivita, zkušenosti během klinických studií ukázaly nízkou incidenci souvisejících příhod. Protože klinické zkušenosti s podáváním olanzapinu u pacientů s jiným souběžným onemocněním jsou omezené, doporučuje se zvýšená pozornost, pokud je olanzapin předepisován pacientům s hypertrofií prostaty, paralytickým ileem nebo podobnými stavy.

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem přerušit.

Neutropenie

Opatrnosti je třeba u pacientů s nižším počtem leukocytů a/nebo neutrofilů z jakýchkoliv příčin, u pacientů užívajících léky způsobující neutropenii, u pacientů s anamnézou polékového útlumu kostní dřeně nebo útlumem kostní dřeně způsobeným souběžným onemocněním, radiační terapií nebo chemoterapií, u pacientů s hypereozinofilií nebo s myeloproliferativní chorobou. Neutropenie byla běžně hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (viz bod 4.8).

Přerušeni léčby

Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly zřídka ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1$) hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea nebo zvrá.

QT interval

V klinických studiích bylo u pacientů léčených olanzapinem klinicky významné prodloužení QTc intervalu (korekce QT podle Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] kdykoliv po vstupním vyšetření u pacientů se vstupní hodnotou QTcF < 500 ms) méně časté (0,1% až 1%), bez signifikantních rozdílů v průvodních srdečních příhodách ve srovnání s placebem. Přesto je třeba, jako u ostatních antipsychotik, zvýšené opatrnosti, je-li olanzapin předepisován s léky prodlužujícím QTc interval, obzvlášť u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnesémií.

Tromboembolismus

Časová souvislost léčby olanzapinem a žilního tromboembolismu byla hlášena méně často ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$). Kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolismu a léčbou olanzapinem nebyl stanoven. Avšak protože u pacientů se schizofrenií jsou často přítomny i jiné rizikové faktory žilního tromboembolismu, je nutné vzít v úvahu všechny možné rizikové faktory VTE (venous thromboembolism), např. imobilizaci pacientů, a vykonat preventivní opatření.

Obecná CNS aktivita

Vzhledem k primárnímu účinku olanzapinu na centrální nervovou soustavu je třeba opatrnosti při současném užívání s jinými centrálně působícími léky či alkoholem. Protože olanzapin působí *in vitro* jako dopaminový antagonist, může působit proti účinku přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Křeče

Olanzapin by měl být používán opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze, anebo u těch, kteří mají pro křeče dispozice. U pacientů léčených olanzapinem byly křeče hlášeny méně často. Ve většině těchto případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory.

Tardivní dyskineze

V ročních nebo kratších srovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Přesto riziko tardivní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy tardivní dyskineze by se mělo zvážit snížení dávky anebo přerušeni podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušení léčby.

Posturální hypotenze

V klinických studiích byla zřídka u starších pacientů pozorována posturální hypotenze. U pacientů starších 65 let je jako u ostatních antipsychotik doporučeno pravidelně měřit krevní tlak.

Náhlé srdeční úmrtí

V postmarketingovém sledování olanzapinu byly u pacientů léčených olanzapinem nahlášeny případy náhlého srdečního úmrtí. V retrospektivní observační kohortové studii bylo riziko předpokládaného náhlého srdečního úmrtí u pacientů léčených olanzapinem přibližně dvojnásobné oproti pacientům, kteří neužívali antipsychotika. V této studii bylo riziko při užívání olanzapinu porovnatelné s rizikem užívání atypických antipsychotik spojených do jedné analýzy.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících. Klinická hodnocení provedená u pacientů ve věkovém rozmezí 13-17 let ukázala různé nežádoucí účinky, včetně nárůstu tělesné hmotnosti, změny metabolických parametrů a zvýšení hladiny prolaktinu. Dlouhodobé důsledky spojené s těmito příhodami nebyly studovány a zůstávají neznámy (viz body 4.8 a 5.1).

Laktóza

Tablety přípravku OLANZAPINE CIPLA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

Vzhledem k tomu, že je olanzapin metabolizován izoenzymem CYP1A2, mohou látky, které specificky tento izoenzym indukují nebo inhibují, ovlivnit farmakokinetiku olanzapinu.

Indukce CYP1A2

Kouření a karbamazepin mohou indukovat metabolismus olanzapinu, což může vést ke snížení koncentrace olanzapinu. Bylo pozorováno zanedbatelné, případně jen mírné zvýšení clearance olanzapinu. I když je klinický dopad pravděpodobně minimální, doporučuje se klinické monitorování a v nezbytných případech je možné zvážit zvýšení dávek olanzapinu (viz bod 4.2).

Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřáček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů. U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

Aktivní uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50 až 60%, proto by se mělo užívat nejmeně 2 hodiny před nebo po užití olanzapinu.

Fluoxetin (inhibitor CYP2D6), jednorázové dávky antacida (hliník, hořčík) nebo cimetidinu neměly významný vliv na farmakokinetiku olanzapinu.

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin *in vitro* neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i *in vivo* studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolizace), warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

Terapeutické monitorování plazmatických hladin valproátu neukázalo, že je při zahájení přídatné medikace olanzapinem nutná úprava dávkování.

Obecná aktivita CNS

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů požívajících alkohol nebo užívajících léčivé přípravky působící tlumivě na CNS.

Současné užívání olanzapinu a léčivých přípravků k léčbě Parkinsonovy choroby a demence není doporučeno (viz bod 4.4).

QTc interval

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů užívajících současně olanzapin a léčivé přípravky, u kterých je známo, že prodlužují QTc interval (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné přiměřené a dobře vedené studie u gravidních žen. Pacientky by měly být poučené, aby lékaře informovaly o graviditě anebo plánované graviditě během užívání olanzapinu. Avšak kvůli nedostatku zkušeností by olanzapin měl být v graviditě podáván pouze tehdy, když jeho prospěšnost vyváží potenciální nebezpečí pro plod.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně olanzapinu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v rovnovážném stavu byla odhadnuta na 1,8% dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg). Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jelikož olanzapin může způsobit ospalost a závratě, pacienti by měli být opatrní při obsluze strojů včetně řízení motorových vozidel.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí

Nejčastěji hlášenými (pozorované u $\geq 1\%$ pacientů) nežádoucími účinky spojenými s užíváním olanzapinu v klinických studiích byla ospalost, zvýšení tělesné hmotnosti, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholesterylu, glukózy a triglyceridů (viz bod 4.4), glykosurie, zvýšená chuť k jídlu, závratě, akatizie, parkinsonismus, leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4), dyskineze, ortostatická hypotenze, anticholinergní účinky, přechodné asymptomatické zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4), rash, asténie, únava, horečka, artralgie, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, vysoké hladiny gamma glutamyltransferázy, kyseliny močové a kreatinfosfokinázy a otok.

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující tabulka podává seznam nežádoucích účinků a laboratorních nálezů pozorovaných ve spontánních hlášeních a v klinických hodnoceních. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četností výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			
	Eozinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombocytopenie ¹¹
Poruchy imunitního systému			
		Hypersenzitivita ¹¹	
Poruchy metabolismu a výživy			
Zvýšení tělesné hmotnosti ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridů ^{2,5} Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) ¹¹	Hypotermie ¹²
Poruchy nervového systému			
Ospalost	Závratě Akatie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskineze ⁶	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí ¹¹ Dystonie (včetně okulogyrické krize) ¹¹ Tardivní dyskineze ¹¹ Amnézie ⁹ Dysartrie	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) Příznaky z vysazení ^{7, 12}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
		Epistaxe ⁹	
Srdeční poruchy			
		Bradykardie Prodloužení QT _c intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlé úmrtí (viz bod 4.4) ¹¹
Cévní poruchy			
Ortostatická hypotenze ¹⁰		Tromboembolismus (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy			
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze ⁹	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater) ¹¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně			

	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹
Poruchy ledvin a močových cest			
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹	Retardace startu močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
	Erektální dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů	Priapismus ¹²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰		
Vyšetření			
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹¹ Vysoká hladina kyseliny močové ¹¹	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu	
			Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šesti měsíčním a perinatálním obdobím			
			Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)

¹Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti bylo pozorováno napříč všemi základními kategoriemi dle BMI (Body Mass Index). Při krátkodobé léčbě (medián trvání 47 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 10\%$ velmi časté (22,2%), o $\geq 15\%$ časté (4,2%) a o $\geq 25\%$ bylo méně časté (0,8%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 48 týdnů) bylo u pacientů zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$, o $\geq 15\%$ a o $\geq 25\%$ velmi časté (64,4%, 31,7%, resp. 12,3%).

²Průměrné zvýšení hodnot lipidů nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) bylo vyšší u pacientů bez prokázané poruchy regulace tuků na začátku léčby.

³Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 5,17$ mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l). Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l) byly velmi časté.

⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny glukózy nalačno ($< 5,56$ mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké (≥ 7 mmol/l). Změny počátečních hodnot glukózy nalačno z hraničních ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) na vysoké (≥ 7 mmol/l) byly velmi časté.

⁵Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno (< 1,69 mmol/l), které vzrostly na vysoké (≥ 2,26 mmol/l). Změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot (≥ 1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) na vysoké (≥ 2,26 mmol/l) byly velmi časté.

⁶V klinických studiích byl výskyt parkinsonismu a dystonie u pacientů léčených olanzapinem číselně vyšší, ale statisticky se signifikantně nelišil od placeba. Parkinsonismus, akathisie a dystonie se vyskytly vzácněji při užívání olanzapinu než při užívání odpovídajících dávek haloperidolu. Vzhledem k nedostatku podrobných informací o akutních a pozdních extrapyramidových příznacích v anamnéze není možné rozhodnout, zda olanzapin způsobuje tardivní dyskinezi a/nebo další pozdní extrapyramidové příznaky méně často.

⁷Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea a zvracení.

⁸V klinických hodnoceních trvajících až 12 týdnů překročily plazmatické koncentrace prolaktinu horní hranici normálního rozmezí u přibližně 30% pacientů léčených olanzapinem s normální počáteční hladinou prolaktinu. U většiny těchto pacientů bylo zvýšení obvykle mírné a zůstalo pod dvojnásobkem horní hranice normálního rozmezí.

⁹Nežádoucí účinek zjištěný z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

¹⁰Odhadnuto z naměřených hodnot z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

¹¹Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla určena s využitím integrované databáze olanzapinu.

¹²Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla odhadnuta na horní hranici 95% intervalu spolehlivosti s využitím integrované databáze olanzapinu.

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

Procento pacientů, u kterých se projevil nežádoucí účinky - klinicky významný vzestup tělesné hmotnosti, glukózy, celkového/LDL/HDL cholesterolu nebo triglyceridů - se v průběhu času zvyšuje. U dospělých pacientů, kteří dokončili léčbu v délce 9-12 měsíců, se stupeň nárůstu hladiny glukózy v krvi zpomalil přibližně po 6 měsících.

Další informace týkající se specifických populací

V klinických studiích u starších pacientů s demencí byla léčba olanzapinem spojena s vyšší incidencí úmrtí a cerebrovasculárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (viz také bod 4.4). Velmi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním olanzapinu u této skupiny pacientů byly abnormální chůze a pády. Často byly pozorovány pneumonie, zvýšení tělesné teploty, letargie, erythém, zrakové halucinace a inkontinence moči.

V klinických studiích u pacientů s Parkinsonovou chorobou a s psychózou související s podáváním dopaminového agonisty bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinace.

V jedné klinické studii u pacientů v manické fázi bipolární poruchy měla léčba valproátem v kombinaci s olanzapinem za následek 4,1% incidenci neutropenie; potenciálně přispívajícím faktorem by mohly být vysoké plazmatické hladiny valproátu. Současné podání olanzapinu s lithiem nebo valproátem vedlo ke zvýšení výskytu (≥10%) tremoru, sucha v ústech, zvýšené chuti k jídlu a nárůstu tělesné hmotnosti. Poruchy řeči byly také hlášeny často. Při léčbě olanzapinem v kombinaci s lithiem nebo divalproexem došlo v akutní fázi léčby (trvající max. 6 týdnů) ke zvýšení tělesné hmotnosti o ≥7% u 17,4% pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (trvající max. 12 týdnů) pro prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou byla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti o >7% u 39,9% pacientů.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Ačkoli nebyly provedeny studie navržené pro porovnání dospívajících a dospělých pacientů, data z klinických hodnocení dospívajících byla srovnána s údaji získanými ze studií u dospělých.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené s vyšší četností výskytu u dospívajících pacientů (ve věku 13-17 let) oproti dospělým pacientům, nebo nežádoucí účinky identifikované pouze v průběhu krátkodobých klinických hodnocení u dospívajících pacientů. Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) se zdá, že se ve srovnání s dospělou populací vyskytuje u dospívajících pacientů s vyšší frekvencí. Velikost váhového přírůstku a procento dospívajících, u kterých došlo ke klinicky významnému nárůstu tělesné hmotnosti, byly vyšší při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) ve srovnání s krátkodobým užíváním.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Zvýšení tělesné hmotnosti ¹³ , zvýšené hladiny triglyceridů ¹⁴ , zvýšená chuť k jídlu. Časté: zvýšené hladiny cholesterolu ¹⁵
Poruchy nervového systému Velmi časté: Sedace (zahrnující: hypersomnii, lethargii, ospalost).
Gastrointestinální poruchy Časté: Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).
Vyšetření Velmi časté: Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu ¹⁶ .

¹³Při krátkodobé léčbě (medián trvání 22 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti (kg) o $\geq 7\%$ velmi časté (40,6%), zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 15\%$ bylo časté (7,1%) a zvýšení o $\geq 25\%$ bylo časté (2,5%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) došlo k nárůstu tělesné hmotnosti u 89,4% o $\geq 7\%$, u 55,3% o $\geq 15\%$ a u 29,1% o $\geq 25\%$ proti počáteční tělesné hmotnosti.

¹⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 1,016$ mmol/l), které vzrostly na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l) a změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno, kdy došlo ke zvýšení hladin z normálních ($< 4,39$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l), byly pozorovány často. Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l) byly velmi časté.

¹⁶Zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu bylo hlášeno u 47,4% dospívajících pacientů.

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Mezi velmi časté příznaky (výskyt $> 10\%$) předávkování patří tachykardie, agitovanost/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové příznaky a nižší stupeň vědomí mezi sedací a komatem.

Další zdravotně významné důsledky předávkování zahrnují delirium, křeče, koma, možný neuroleptický maligní syndrom, útlum dýchání, aspiraci, hypertenzi nebo hypotenzi, srdeční arytmii ($< 2\%$ případů předávkování) a zástavu dýchání a srdeční činnosti. Fatální případy se vyskytly už po akutním předávkování dávkou 450 mg, ale rovněž bylo popsáno přežití po akutním předávkování dávkou 2 g perorálního olanzapinu.

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

Nedoporučuje se vyvolání zvracení. Mohou být indikovány jiné standardní postupy používané při léčbě předávkování (např. výplach žaludku, podání aktivního uhlí). Ukázalo se, že současné podání aktivního uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50-60%.

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergních receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diazepiny, oxazepiny a thiazepiny ATC kód: N05A1403

Farmakodynamické účinky

Olanzapin je antipsychotická, antimanická a náladu stabilizující látka, která vykazuje široké farmakologické působení na řadu receptorových systémů.

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k mnoha receptorům ($K_i < 100$ nM) pro serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergní muskarinové receptory (M₁-M₅), α_1 adrenergní a histaminové H₁ receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na 5HT, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval vyšší *in vitro* afinitu k serotoninovým 5HT₂ receptorům než k dopaminovým D₂ a vyšší 5HT₂ než D₂ afinitu na *in vivo* modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhu ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhýbací odpověď v předpovědném testu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, t.j. v předpovědním testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesiluje odpověď v "anxiolytickém testu".

Ve studii pozitronové emisní tomografie (PET) účinku jednorázové dávky (10 mg) u zdravých dobrovolníků obsazoval olanzapin více 5HT_{2A} receptory než dopaminové D₂ receptory. Navíc zobrazovací studie jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) odhalila, že obsazenost D₂ receptorů u schizofrenních pacientů odpovídajících na olanzapin byla nižší než u pacientů odpovídajících na jiná antipsychotika a risperidon, zatímco u pacientů odpovídajících na klozapin byla srovnatelná.

Klinická účinnost

Ve dvou ze dvou placebo kontrolovaných a dvou ze tří porovnávacích studií s aktivním komparátorem s více než 2 900 schizofrenními pacienty s pozitivními i negativními symptomy vykazoval olanzapin statisticky významně větší zlepšení jak u negativních, tak i pozitivních symptomů.

V mezinárodní dvojitě zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a heminatrium-valproát (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů

v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

Ve 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě olanzapinem a byli poté randomizováni k užívání olanzapinu nebo placeba, prokázal olanzapin vůči placebu v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky významnou superioritu. Olanzapin také vykázal ve srovnání s placebem statisticky významnou výhodu v prevenci recidivy jak manie, tak deprese.

Ve druhé 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě kombinací olanzapinu a lithia a byli poté randomizováni k užívání samotného olanzapinu nebo lithia, byl olanzapin v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky noninferiorní vůči lithiu (olanzapin 30,0%, lithium 38,3%; $p=0,055$).

V 18měsíční studii s kombinační léčbou u pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou, kteří byli stabilizováni při léčbě olanzapinem spolu se stabilizátorem nálady (lithium nebo valproát), nebyla dlouhodobá kombinační léčba olanzapinem spolu s lithiem nebo valproátem statisticky významně superiorní vůči léčbě samotným lithiem nebo valproátem v prodloužení doby do recidivy bipolární poruchy definované podle syndromových (diagnostických) kritérií.

Pediatrická populace

Zkušenosti s používáním u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezeny na krátkodobá data účinnosti u schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200 dospívajících. Olanzapin byl užíván ve flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den. V průběhu léčby olanzapinem došlo u dospívajících k signifikantně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Velikost změn hladin na lačno celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Údaje o přetrvávání účinku nejsou k dispozici a jsou pouze omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti (viz body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Olanzapin se po perorálním podání dobře vstřebává a dosahuje maximální koncentrace v plazmě za 5 až 8 hodin. Vstřebávání není ovlivněno jídlem. Absolutní perorální biologická dostupnost vztažena k intravenóznímu podání nebyla stanovena.

Distribuce v organismu

Při plazmatické koncentraci 7 až 1 000 ng/ml se olanzapin vázal přibližně z 93% na plazmatické bílkoviny. Olanzapin se váže především na albumin a kyselý α_1 -glykoprotein.

Biotransformace

Olanzapin je metabolizovaný v játrech cestou konjugace a oxidace. V cirkulaci se z metabolitů objeví hlavně 10-N-glukuronid, který neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Cytochromy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 přispívají k tvorbě N-desmethyl a 2-hydroxymethyl metabolitů, vykazujících významně nižší *in vivo* farmakologickou aktivitu než olanzapin ve studiích na zvířatech. Převážná část farmakologické aktivity je způsobená původním olanzapinem.

Eliminace z organismu

Po perorálním podání se průměrný poločas vylučování olanzapinu u zdravých jedinců lišil podle věku a pohlaví.

U zdravých starších jedinců (65 let a více) byl průměrný poločas vylučování prodloužený v porovnání se zdravými jedinci pod 65 let (51,8 h versus 33,8 h) a clearance byla snížena (17,5 versus 18,2 l/h). Farmakokinetická odchylka pozorovaná u starších jedinců je v mezích odchylek normálních jedinců.

U 44 schizofrenických pacientů starších 65 let nebyl při dávkách 5-20 mg/den pozorován zvláštní výskyt nežádoucích účinků.

U žen oproti mužům byl průměrný poločas vylučování poněkud prodloužen (36,7 versus 32,3 h) a clearance byla snížena (18,9 versus 27,3 l/h). Přesto vykazuje olanzapin (5-20mg) srovnatelný bezpečnostní profil u žen (n=467) jako u mužů (n=869).

Porucha funkce ledvin

Renální insuficience u pacientů (creatininová clearance <10 ml/min) ve srovnání se zdravými nezpůsobovala významný rozdíl poločasu eliminace (37,7 versus 32,4 h) nebo clearance (21,2 versus 25,0 l/h). Studie rovnováhy ukázala, že přibližně 57% radioaktivně značeného olanzapinu se objevilo v moči převážně jako metabolity.

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h versus 14,1 l/h).

U nekuřáků oproti kuřákům (ženy i muži) byl průměrný poločas vylučování prodloužen (38,6 v. 30,4 h) a clearance snížena (18,6 v. 27,7 l/h).

Plazmatická clearance olanzapinu je nižší u starších než u mladších jedinců, u žen než u mužů a u nekuřáků oproti kuřákům. Závažnost vlivu věku, pohlaví a kouření na clearance a poločas vylučování olanzapinu je malý v porovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci.

Klinická studie nepopisuje žádné rozdíly farmakokinetických parametrů mezi bělochy, Japonci a Číňany.

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

Příznaky toxicity po perorálním podání hlodavcům obsahovaly silnou neuroleptickou složku: hypoaktivitu, zvracení, třes, klonické křeče, slinění a zpomalení zvyšování hmotnosti. Střední letální dávka u myši byla přibližně 210 mg/kg a u potkanů 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorázovou perorální dávku 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Mezi klinické příznaky patřil útlum, ataxie, třes, zrychlený pulz, dušnost, mióza a anorexie. U opic vyvolala jednorázová perorální dávka až do 100 mg/kg vyčerpanost a vyšší dávky částečné bezvědomí.

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích, které trvaly u myši až 3 měsíce a u potkanů a psů až 1 rok, se ukázaly jako hlavní účinky deprese CNS, anticholinergní účinky a hematologické poruchy. Na depresi CNS se vyvinula tolerance. Růstové parametry byly při vysokých dávkách sníženy. Reverzibilní účinky spojené se zvýšenou hladinou prolaktinu u potkanů zahrnovaly pokles hmotnosti ovárií a uteru, a morfologické změny vaginálního epitelu a prsní žlázy.

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno

8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

Olanzapin se neukázal jako mutanogenní nebo klastogenní v žádném ze standardních testů, které zahrnovaly bakteriální testy mutagenity *in vitro* a *in vivo* testy u savců.

Kancerogenita

Na základě výsledků studií na myších a potkanech bylo zjištěno, že olanzapin není kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Hyprolosa
Magnesium-stearát

Obal tablety

potahová soustava Opadry II bílá obsahující:
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktosy
Makrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte v teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28 nebo 56 tabletách v krabičce

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/426/003 – Olanzapine Cipla – 5 mg – potahované tablety-28 tablet v krabici.
EU/1/07/426/004 – Olanzapine Cipla – 5 mg – potahované tablety-56 tablet v krabici.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. listopad 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 01. října 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olanzapine Cipla 7,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7,5 mg olanzapinum.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 242 mg monohydrátu laktózy
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým 'OLZ 7.5' na jedné straně a 'NEO' na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

Olanzapin je účinný při udržování klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří na začátku léčby odpověděli zlepšením.

Olanzapin je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod.

Olanzapin je indikován k prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou, u kterých léčba manické epizody olanzapinem byla účinná (viz bod 5.1).

4.4 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Schizofrenie: Doporučená počáteční dávka olanzapinu je 10 mg/den.

Manická epizoda: Počáteční dávka je 15 mg v jedné denní dávce v monoterapii nebo 10 mg denně v kombinaci (viz bod 5.1).

Prevence recidivy bipolární poruchy: Doporučená počáteční dávka je 10 mg/den. U pacientů, kteří byli v manické epizodě léčeni olanzapinem, pokračujte pro prevenci rekurence v terapii stejnou dávkou. Pokud se objeví nová manická, smíšená nebo depresivní epizoda, léčba olanzapinem by měla pokračovat (s optimalizací dávky podle potřeby) s přídatnou terapií příznaků poruchy nálady podle klinické indikace.

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém zhodnocení a nemělo by k němu docházet v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u dospívajících pacientů byly hlášeny ve srovnání se studiemi u dospělých vyšší hodnoty nárůstu tělesné hmotnosti a hladin lipidů a prolaktinu (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není běžně nižší počáteční dávka (5 mg/den) nutná, ale měla by být v odůvodněných případech zvážena (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Je vhodné zvážit nižší počáteční dávku (5 mg) u těchto pacientů. V případě středně závažného poškození jater (cirhóza, Child-Pugh class A nebo B) by počáteční dávka měla být 5 mg a zvyšována by měla být opatrně.

Pohlaví

Ženám ve srovnání s muži není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, které by mohly zpomalovat metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek by mělo být obezřetné, i když je indikované.

(Viz body 4.5 a 5.2)

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Pacienti se známým rizikem glaukomu s úzkým úhlem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při antipsychotické léčbě může trvat několik dní až týdnů, než dojde ke zlepšení klinického stavu pacienta. Po tuto dobu by měl být pacient pod pečlivou kontrolou.

Psychózy a poruchy chování související s demencí

Olanzapin není schváln v léčbě psychóz a poruch chování souvisejících s demencí a není doporučen k podávání u této skupiny pacientů z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. V placebem kontrolovaných klinických studiích (v trvání 6-12 týdnů) u starších pacientů (průměrný věk 78 let) s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí byla u pacientů léčených olanzapinem dvojnásobná incidence úmrtí ve srovnání s pacienty užívanými placebo (3,5% vs. 1,5% resp.). Vyšší incidence úmrtí nesouvisela s dávkou olanzapinu (průměrná denní dávka 4,4 mg) nebo s délkou léčby. Rizikovými faktory, které se mohou podílet na zvýšené mortalitě u této skupiny pacientů, jsou věk nad 65 let, dysfagie, sedace, malnutrice a dehydratace, plicní onemocnění (např. pneumonie s i bez aspirace) nebo současné užívání benzodiazepinů. Vyšší incidence úmrtí u pacientů léčených olanzapinem ve srovnání s pacienty užívanými placebo byla však na uvedených rizikových faktorech nezávislá.

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemická ataka), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu k léčbě psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích bylo původně požadováno, aby pacienti byli stabilizováni na nejnižší účinné dávce antiparkinsonika (dopaminový agonista) a aby zůstali na léčbě stejným antiparkinsonikem a stejnou dávkou po celou dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení zkoušejícího mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní nestabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky svědčící o NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelná vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

Méně často byly hlášeny hyperglykémie a/nebo exacerpace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech tomu předcházelo zvýšení tělesné hmotnosti, což mohlo být predisponujícím faktorem. V souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby je doporučeno pravidelné klinické monitorování, např. měření hladiny glukózy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by měly být sledovány známky a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu by měli být pravidelně monitorováni s cílem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně by měla být kontrolována tělesná hmotnost, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každé tři měsíce.

Změny hladin lipidů

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly u pacientů léčených olanzapinem pozorovány nežádoucí změny hladin lipidů (viz bod 4.8). Změny lipidového profilu by měly být ošetřeny podle klinické potřeby, obzvláště u pacientů s dyslipidemií a u pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj poruch lipidů. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by v souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby měly být pravidelně kontrolovány hladiny lipidů, např. před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každých 5 let.

Anticholinergní aktivita

Ačkoliv byla *in vitro* prokázána anticholinergní aktivita, zkušenosti během klinických studií ukázaly nízkou incidenci souvisejících příhod. Protože klinické zkušenosti s podáváním olanzapinu u pacientů s jiným souběžným onemocněním jsou omezené, doporučuje se zvýšená pozornost, pokud je olanzapin předepisován pacientům s hypertrofií prostaty, paralytickým ileem nebo podobnými stavy.

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem přerušit.

Neutropenie

Opatrnosti je třeba u pacientů s nižším počtem leukocytů a/nebo neutrofilů z jakýchkoliv příčin, u pacientů užívajících léky způsobující neutropenii, u pacientů s anamnézou polékového útlumu kostní dřeně nebo útlumem kostní dřeně způsobeným souběžným onemocněním, radiační terapií nebo chemoterapií, u pacientů s hypereozinofilií nebo s myeloproliferativní chorobou. Neutropenie byla běžně hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (viz bod 4.8).

Přerušeni léčby

Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly zřídka ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$) hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea nebo zvracení.

QT interval

V klinických studiích bylo u pacientů léčených olanzapinem klinicky významné prodloužení QTc intervalu (korekce QT podle Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] kdykoliv po vstupním vyšetření u pacientů se vstupní hodnotou QTcF < 500 ms) méně časté (0,1% až 1%), bez signifikantních rozdílů v průvodních srdečních příhodách ve srovnání s placebem. Přesto je třeba, jako u ostatních antipsychotik, zvýšené opatrnosti, je-li olanzapin předepisován s lékem prodloužujícím QTc interval, obzvlášť u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagneziemií.

Tromboembolismus

Časová souvislost léčby olanzapinem a žilního tromboembolismu byla hlášena méně často ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$). Kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolismu a léčbou olanzapinem nebyl stanoven. Avšak protože u pacientů se schizofrenií jsou často přítomny získané rizikové faktory žilního tromboembolismu, je nutné vzít v úvahu všechny možné rizikové faktory VTE (venous thromboembolism), např. imobilizaci pacientů, a vykonat preventivní opatření.

Obecná CNS aktivita

Vzhledem k primárnímu účinku olanzapinu na centrální nervovou soustavu je třeba opatrnosti při současném užívání s jinými centrálně působícími léky či alkoholem. Protože olanzapin působí *in vitro* jako dopaminový antagonist, může působit proti účinku přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Křeče

Olanzapin by měl být používán opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze, anebo u těch, kteří mají pro křeče dispozice. U pacientů léčených olanzapinem byly křeče hlášeny méně často. Ve většině těchto případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory.

Tardivní dyskineze

V ročních nebo krátkých srovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Přesto riziko tardivní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy tardivní dyskineze by se mělo zvážit snížení dávky anebo přerušeni podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušení léčby.

Posturální hypotenze

V klinických studiích byla zřídka u starších pacientů pozorována posturální hypotenze. U pacientů starších 65 let je jako u ostatních antipsychotik doporučeno pravidelně měřit krevní tlak.

Náhlé srdeční úmrtí

V postmarketingovém sledování olanzapinu byly u pacientů léčených olanzapinem nahlášeny případy náhlého srdečního úmrtí. V retrospektivní observační kohortové studii bylo riziko předpokládaného náhlého srdečního úmrtí u pacientů léčených olanzapinem přibližně dvojnásobné oproti pacientům, kteří neužívali antipsychotika. V této studii bylo riziko při užívání olanzapinu porovnatelné s rizikem užívání atypických antipsychotik spojených do jedné analýzy.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících. Klinická hodnocení provedená u pacientů ve věkovém rozmezí 13-17 let ukázala různé nežádoucí účinky, včetně nárůstu tělesné hmotnosti, změny metabolických parametrů a zvýšení hladiny prolaktinu. Dlouhodobé důsledky spojené s těmito příhodami nebyly studovány a zůstávají neznámy (viz body 4.8 a 5.1).

Laktóza

Tablety přípravku OLANZAPINE CIPLA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

Vzhledem k tomu, že je olanzapin metabolizován izoenzymem CYP1A2, mohou látky, které specificky tento izoenzym indukují nebo inhibují, ovlivnit farmakokinetiku olanzapinu.

Indukce CYP1A2

Kouření a karbamazepin mohou indukovat metabolismus olanzapinu, což může vést ke snížení koncentrace olanzapinu. Bylo pozorováno zanedbatelné, případně jen mírné zvýšení clearance olanzapinu. I když je klinický dopad pravděpodobně minimální, doporučuje se klinické monitorování a v nezbytných případech je možné zvážit zvýšení dávek olanzapinu (viz bod 4.2).

Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřáček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů. U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

Aktivní uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50 až 60%, proto by se mělo užívat nejméně 2 hodiny před nebo po užití olanzapinu.

Fluoxetin (inhibitor CYP2D6), jednorázové dávky antacida (hliník, hořčík) nebo cimetidinu neměly významný vliv na farmakokinetiku olanzapinu.

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin *in vitro* neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i *in vivo* studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolizace), warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

Terapeutické monitorování plazmatických hladin valproátu neukázalo, že je při zahájení přídatné medikace olanzapinem nutná úprava dávkování.

Obecná aktivita CNS

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů požívajících alkohol nebo užívajících léčivé přípravky působící tlumivě na CNS.

Současné užívání olanzapinu a léčivých přípravků k léčbě Parkinsonovy choroby a demence není doporučeno (viz bod 4.4).

QTc interval

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů užívajících současně olanzapin a léčivé přípravky, u kterých je známo, že prodlužují QTc interval (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné přiměřené a dobře vedené studie u gravidních žen. Pacientky by měly být poučené, aby lékaře informovaly o graviditě anebo plánované graviditě během užívání olanzapinu. Avšak kvůli nedostatku zkušeností by olanzapin měl být v graviditě podáván pouze tehdy, když jeho prospěšnost vyváží potenciální nebezpečí pro plod.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně olanzapinu) během prvního trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně a/nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v rovnovážném stavu byla odhadnuta na 1,8% dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg). Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jelikož olanzapin může způsobit ospalost a závratě, pacienti by měli být opatrní při obsluze strojů včetně řízení motorových vozidel.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí

Nejčastěji hlášenými (pozorované u $\geq 1\%$ pacientů) nežádoucími účinky spojenými s užíváním olanzapinu v klinických studiích byla ospalost, zvýšení tělesné hmotnosti, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholesterolu, glukózy a triglyceridů (viz bod 4.4), glykosurie, zvýšená chuť k jídlu, závratě, akatisie, parkinsonismus, leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4), dyskineze, ortostatická hypotenze, anticholinergní účinky, přechodné asymptomatické zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4), rash, asténie, únava, horečka, artralgie, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, vysoké hladiny gamma glutamyltransferázy, kyseliny močové a kreatinfosfokinázy a otok.

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující tabulka podává seznam nežádoucích účinků a laboratorních nálezů pozorovaných ve spontánních hlášeních a v klinických hodnoceních. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četností výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			
	Eozinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombocytopenie ¹¹
Poruchy imunitního systému			
		Hypersenzitivita ¹¹	
Poruchy metabolismu a výživy			
Zvýšení tělesné hmotnosti ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridů ^{2,5} Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) ¹¹	Hypotermie ¹²
Poruchy nervového systému			
Ospalost	Závratě Akatie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskineze ⁶	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí ¹¹ Dystonie (včetně okulogyrické krize) ¹¹ Tardivní dyskineze ¹¹ Amnézie ⁹ Kysartrie	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) ¹² Příznaky z vysazení ^{7, 12}
Srdeční poruchy			
		Bradykardie Prodloužení QT _c intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlé úmrtí (viz bod 4.4) ¹¹
Cévní poruchy			
Ortostatická hypotenze ¹⁰		Tromboembolismus (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy			
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze ⁹	Pankreatitida ¹¹
Poruchy jater a žlučových cest			
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater) ¹¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie	

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹
Poruchy ledvin a močových cest			
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
	Erektilní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů	Priapismus ¹²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰		
Vyšetření			
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu	
			Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím			
			Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)

¹Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti bylo pozorováno napříč všemi základními kategoriemi dle BMI (Body Mass Index). Při krátkodobé léčbě (medián trvání 47 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$ velmi časté (22,2%), o $\geq 15\%$ časté (4,2%) a o $\geq 25\%$ bylo méně časté (0,8%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 48 týdnů) bylo u pacientů zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$, o $\geq 15\%$ a o $\geq 25\%$ velmi časté (64,4%, 31,7%, resp. 12,3%).

²Průměrné zvýšení hodnot lipidů nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) bylo vyšší u pacientů bez prokázané poruchy regulace tuků na začátku léčby.

³Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 5,17$ mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l). Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l) byly velmi časté.

⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny glukózy nalačno ($< 5,56$ mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké (≥ 7 mmol/l). Změny počátečních hodnot glukózy nalačno z hraničních ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) na vysoké (≥ 7 mmol/l) byly velmi časté.

⁵Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno (< 1,69 mmol/l), které vzrostly na vysoké (≥ 2,26 mmol/l). Změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot (≥ 1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) na vysoké (≥ 2,26 mmol/l) byly velmi časté.

⁶V klinických studiích byl výskyt parkinsonismu a dystonie u pacientů léčených olanzapinem číselně vyšší, ale statisticky se signifikantně nelišil od placeba. Parkinsonismus, akathisie a dystonie se vyskytly vzácněji při užívání olanzapinu než při užívání odpovídajících dávek haloperidolu. Vzhledem k nedostatku podrobných informací o akutních a pozdních extrapyramidových příznacích v anamnéze není možné rozhodnout, zda olanzapin způsobuje tardivní dyskinezi a/nebo další pozdní extrapyramidové příznaky méně často.

⁷Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea a zvracení.

⁸V klinických hodnoceních trvajících až 12 týdnů překročily plazmatické koncentrace prolaktinu horní hranici normálního rozmezí u přibližně 30% pacientů léčených olanzapinem s normální počáteční hladinou prolaktinu. U většiny těchto pacientů bylo zvýšení obvykle mírné a zůstalo pod dvojnásobkem horní hranice normálního rozmezí.

⁹Nežádoucí účinek zjištěný z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

¹⁰ Odhadnuto z naměřených hodnot z klinických studií v integrované databázi olanzapinu .

¹¹ Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla určena s využitím integrované databáze olanzapinu .

¹² Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla odhadnuta na horní hranici 95% intervalu spolehlivosti s využitím integrované databáze olanzapinu.

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

Procento pacientů, u kterých se projevil nežádoucí účinky - klinicky významný vzestup tělesné hmotnosti, glukózy, celkového/LDL/HDL cholesterolu nebo triglyceridů - se v průběhu času zvyšuje. U dospělých pacientů, kteří dokončili léčbu v délce 9-12 měsíců, se stupeň nárůstu hladiny glukózy v krvi zpomalil přibližně po 6 měsících.

Další informace týkající se specifických populací

V klinických studiích u starších pacientů s demencí byla léčba olanzapinem spojena s vyšší incidencí úmrtí a cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (viz také bod 4.4). Velmi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním olanzapinu u této skupiny pacientů byly abnormální chůze a pády. Často byly pozorované pneumonie, zvýšení tělesné teploty, letargie, erythém, zrakové halucinace a inkontinence moči.

V klinických studiích u pacientů s Parkinsonovou chorobou a s psychózou související s podáváním dopaminového agonisty bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinace.

V jedné klinické studii u pacientů v manické fázi bipolární poruchy měla léčba valproátem v kombinaci s olanzapinem za následek 4,1% incidenci neutropenie; potenciálně přispívajícím faktorem by mohly být vysoké plazmatické hladiny valproátu. Současné podání olanzapinu s lithiem nebo valproátem vedlo ke zvýšení výskytu (≥10%) tremoru, sucha v ústech, zvýšené chuti k jídlu a nárůstu tělesné hmotnosti. Poruchy řeči byly také hlášeny často. Při léčbě olanzapinem v kombinaci s lithiem nebo divalproexem došlo v akutní fázi léčby (trvající max. 6 týdnů) ke zvýšení tělesné hmotnosti o ≥7% u 17,4% pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (trvající max. 12 týdnů) pro prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou byla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti o >7% u 39,9% pacientů.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Ačkoli nebyly provedeny studie navržené pro porovnání dospívajících a dospělých pacientů, data z klinických hodnocení dospívajících byla srovnána s údaji získanými ze studií u dospělých.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené s vyšší četností výskytu u dospívajících pacientů (ve věku 13-17 let) oproti dospělým pacientům, nebo nežádoucí účinky identifikované pouze v průběhu krátkodobých klinických hodnocení u dospívajících pacientů. Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) se zdá, že se ve srovnání s dospělou populací vyskytuje u dospívajících pacientů s vyšší frekvencí. Velikost váhového přírůstku a procento dospívajících, u kterých došlo ke klinicky významnému nárůstu tělesné hmotnosti, byly vyšší při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) ve srovnání s krátkodobým užíváním.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Zvýšení tělesné hmotnosti ¹³ , zvýšené hladiny triglyceridů ¹⁴ , zvýšená chuť k jídlu. Časté: zvýšené hladiny cholesterolu ¹⁵
Poruchy nervového systému Velmi časté: Sedace (zahrnující: hypersomnii, lethargii, ospalost).
Gastrointestinální poruchy Časté: Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST, viz bod 4.4).
Vyšetření Velmi časté: Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu ¹⁶ .

¹³Při krátkodobé léčbě (medián trvání 22 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti (kg) o $\geq 7\%$ velmi časté (40,6%), zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 15\%$ bylo časté (7,1%) a zvýšení o $\geq 25\%$ bylo časté (2,5%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) došlo k nárůstu tělesné hmotnosti u 89,4% o $\geq 7\%$, u 55,3% o $\geq 15\%$ a u 29,1% o $\geq 25\%$ oproti počáteční tělesné hmotnosti.

¹⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 1,016$ mmol/l), které vzrostly na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l) a změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno, kdy došlo ke zvýšení hladin z normálních ($< 4,39$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l), byly pozorovány často. Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l) byly velmi časté.

¹⁶Zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu bylo hlášeno u 47,4% dospívajících pacientů.

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Mezi velmi časté příznaky (výskyt $> 10\%$) předávkování patří tachykardie, agitovanost/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové příznaky a nižší stupeň vědomí mezi sedací a komatem.

Další zdravotně významné důsledky předávkování zahrnují delirium, křeče, koma, možný neuroleptický maligní syndrom, útlum dýchání, aspiraci, hypertenzi nebo hypotenzi, srdeční arytmii ($< 2\%$ případů předávkování) a zástavu dýchání a srdeční činnosti. Fatální případy se vyskytly už po akutním předávkování dávkou 450 mg, ale rovněž bylo popsáno přežití po akutním předávkování dávkou 2 g perorálního olanzapinu.

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

Nedoporučuje se vyvolání zvracení. Mohou být indikovány jiné standardní postupy používané při léčbě předávkování (např. výplach žaludku, podání aktivního uhlí). Ukázalo se, že současné podání aktivního uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50-60%.

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergních receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diazepiny, oxazepiny a thiazepiny ATC kód: N05A11

Farmakodynamické účinky

Olanzapin je antipsychotická, antimanická a náladu stabilizující látka, která vykazuje široké farmakologické působení na řadu receptorových systémů.

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ($K_i < 100$ nM) pro serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergní muskarinové receptory (M₁-M₅), α_1 adrenergní a histaminové H₁ receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na 5HT, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší *in vitro* afinitu k serotoninovým 5HT₂ receptorům než k dopaminovým D₂ a vyšší 5HT₂ než D₂ aktivitu na *in vivo* modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyvíjecí odpověď v předpovědním testu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, t.j. v předpovědním testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesiluje odpověď v "anxiolytickém testu".

Ve studii pozitronové emisní tomografie (PET) účinku jednorázové dávky (10 mg) u zdravých dobrovolníků obsazoval olanzapin více 5HT_{2A} receptory než dopaminové D₂ receptory. Navíc zobrazovací studie jednorázové emisní počítačové tomografie (SPECT) odhalila, že obsazenost D₂ receptorů u schizofrenních pacientů odpovídajících na olanzapin byla nižší než u pacientů odpovídajících na jiná antipsychotika a risperidon, zatímco u pacientů odpovídajících na klozapin byla srovnatelná.

Klinická účinnost

Ve dvou ze dvou placebo kontrolovaných a dvou ze tří porovnávacích studií s aktivním komparátorem s více než 2 900 schizofrenními pacienty s pozitivními i negativními symptomy vykazoval olanzapin statisticky významně větší zlepšení jak u negativních, tak i pozitivních symptomů.

V mezinárodní dvojité zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a heminatrium-valproát (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem

nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

Ve 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě olanzapinem a byli poté randomizováni k užívání olanzapinu nebo placebo, prokázal olanzapin vůči placebo v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky významnou superioritu.

Olanzapin také vykázal ve srovnání s placebem statisticky významnou výhodu v prevenci recidivy jak manie, tak deprese.

Ve druhé 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě kombinací olanzapinu a lithia a byli poté randomizováni k užívání samotného olanzapinu nebo lithia, byl olanzapin v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky noninferiorní vůči lithiu (olanzapin 30,0%, lithium 38,3%; $p=0,055$).

V 18měsíční studii s kombinační léčbou u pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou, kteří byli stabilizováni při léčbě olanzapinem spolu se stabilizátorem nálady (lithium nebo valproát), nebyla dlouhodobá kombinační léčba olanzapinem spolu s lithiem nebo valproátem statisticky významně superiorní vůči léčbě samotným lithiem nebo valproátem v prodloužení doby do recidivy bipolární poruchy definované podle syndromových (diagnostických) kritérií.

Pediatrická populace

Zkušenosti s používáním u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezeny na krátkodobá data účinnosti u schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200 dospívajících. Olanzapin byl užíván ve flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den. V průběhu léčby olanzapinem došlo u dospívajících k signifikantně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Velikost změn hladin na lačno celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Údaje o přetrvávání účinku nejsou k dispozici a jsou pouze omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti (viz body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Olanzapin se po perorálním podání dobře vstřebává a dosahuje maximální koncentrace v plazmě za 5 až 8 hodin. Vstřebávání není ovlivněno jídlem. Absolutní perorální biologická dostupnost vztažena k intravenóznímu podání nebyla stanovena.

Distribuce v organismu

Při plazmatické koncentraci 7 až 1 000 ng/ml se olanzapin vázal přibližně z 93% na plazmatické bílkoviny. Olanzapin se váže především na albumin a kyselý α_1 -glykoprotein.

Biotransformace

Olanzapin je metabolizovaný v játrech cestou konjugace a oxidace. V cirkulaci se z metabolitů objeví hlavně 10-N-glukuronid, který neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Cytochromy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 přispívají k tvorbě N-desmethyl a 2-hydroxymethyl metabolitů, vykazujících významně nižší *in vivo* farmakologickou aktivitu než olanzapin ve studiích na zvířatech. Převážná část farmakologické aktivity je způsobená původním olanzapinem.

Eliminace z organismu

Po perorálním podání se průměrný poločas vylučování olanzapinu u zdravých jedinců lišil podle věku a pohlaví.

U zdravých starších jedinců (65 let a více) byl průměrný poločas vylučování prodloužen v porovnání se zdravými jedinci pod 65 let (51,8 h versus 33,8 h) a clearance byla snížena (17,5 versus 18,2 l/h). Farmakokinetická odchylka pozorovaná u starších jedinců je v mezích odchylek normálních jedinců.

U 44 schizofrenických pacientů starších 65 let nebyl při dávkách 5-20 mg/den pozorován zvláštní výskyt nežádoucích účinků.

U žen oproti mužům byl průměrný poločas vylučování poněkud prodloužen (36,7 versus 32,3 h) a clearance byla snížena (18,9 versus 27,3 l/h). Přesto vykazuje olanzapin (5-20mg) srovnatelný bezpečnostní profil u žen (n=467) jako u mužů (n=869).

Porucha funkce ledvin

Renální insuficience u pacientů (creatininová clearance <10 ml/min) ve srovnání se zdravými nezpůsobovala významný rozdíl poločasu eliminace (37,7 versus 32,4 h) nebo clearance (21,2 versus 25,0 l/h). Studie rovnováhy ukázala, že přibližně 57% radioaktivně značeného olanzapinu se objevilo v moči převážně jako metabolity.

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h versus 14,1 l/h).

U nekuřáků oproti kuřákům (ženy i muži) byl průměrný poločas vylučování prodloužen (38,6 v. 30,4 h) a clearance snížena (18,6 v. 27,7 l/h).

Plazmatická clearance olanzapinu je nižší u starších než u mladších jedinců, u žen než u mužů a u nekuřáků oproti kuřákům. Závažnost vlivu věku, pohlaví a kouření na clearance a poločas vylučování olanzapinu je malý v porovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci.

Klinická studie nepopisuje žádné rozdíly farmakokinetických parametrů mezi bělochy, Japonci a Číňany.

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

Příznaky toxicity po perorálním podání hlodavcům obsahovaly silnou neuroleptickou složku: hypoaktivitu, zvracení, třes, klonické křeče, slinění a zpomalení zvyšování hmotnosti. Střední letální dávka u myši byla přibližně 210 mg/kg a u potkanů 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorázovou perorální dávku 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Mezi klinické příznaky patřil útlum, ataxie, třes, zrychlený pulz, dušnost, mióza a anorexie. U opic vyvolala jednorázová perorální dávka až do 100 mg/kg vyčerpanost a vyšší dávky částečné bezvědomí.

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích, které trvaly u myši až 3 měsíce a u potkanů a psů až 1 rok, se ukázaly jako hlavní účinky deprese CNS, anticholinergní účinky a hematologické poruchy. Na depresi CNS se vyvinula tolerance. Růstové parametry byly při vysokých dávkách sníženy. Reverzibilní účinky spojené se zvýšenou hladinou prolaktinu u potkanů zahrnovaly pokles hmotnosti ovárií a uteru, a morfologické změny vaginálního epitelu a prsní žlázy.

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno

8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

Olanzapin se neukázal jako mutanogenní nebo klastogenní v žádném ze standardních testů, které zahrnovaly bakteriální testy mutagenity *in vitro* a *in vivo* testy u savců.

Kancerogenita

Na základě výsledků studií na myších a potkanech bylo zjištěno, že olanzapin není kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Hyprolasa
Magnesium-stearát

Obal tablety

potahová soustava Opadry II bílá obsahující:
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktosy
Makrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte v teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28 nebo 56 tabletách v krabici.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/426/005 – Olanzapine Cipla – 7,5 mg – potahované tablety-28 tablet v krabičce.
EU/1/07/426/006 – Olanzapine Cipla – 7,5 mg – potahované tablety-56 tablet v krabičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. listopad 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 01. října 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olanzapine Cipla 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg olanzapinum.

Pomocná látka se známým účinkem : Jedna potahovaná tableta obsahuje 322,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým 'OLZ 10' na jedné straně a 'NEO' na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

Olanzapin je účinný při udržování klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří na začátku léčby odpověděli zlepšením.

Olanzapin je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod.

Olanzapin je indikován k prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou, u kterých léčba manické epizody olanzapinem byla účinná (viz bod 5.1).

4.5 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Schizofrenie: Doporučená počáteční dávka olanzapinu je 10 mg/den.

Manická epizoda: Počáteční dávka je 15 mg v jedné denní dávce v monoterapii nebo 10 mg denně v kombinaci (viz bod 5.1).

Prevence recidivy bipolární poruchy: Doporučená počáteční dávka je 10 mg/den. U pacientů, kteří byli v manické epizodě léčeni olanzapinem, pokračujte pro prevenci rekurence v terapii stejnou dávkou. Pokud se objeví nová manická, smíšená nebo depresivní epizoda, léčba olanzapinem by měla pokračovat (s optimalizací dávky podle potřeby) s přídatnou terapií příznaků poruchy nálady podle klinické indikace.

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém zhodnocení a nemělo by k němu docházet v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u dospívajících pacientů byly hlášeny ve srovnání se studiemi u dospělých vyšší hodnoty nárůstu tělesné hmotnosti a hladin lipidů a prolaktinu (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není běžně nižší počáteční dávka (5 mg/den) nutná, ale měla by být v odůvodněných případech zvážena (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Je vhodné zvážit nižší počáteční dávku (5 mg) u těchto pacientů. V případě středně závažného poškození jater (cirhóza, Child-Pugh class A nebo B) by počáteční dávka měla být 5 mg a zvyšována by měla být opatrně.

Pohlaví

Ženám ve srovnání s muži není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, které by mohly zpomalovat metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek by mělo být obezřetné, i když je indikované.

(Viz body 4.5 a 5.2)

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Pacienti se známým rizikem glaukomu s uzavřeným úhlem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při antipsychotické léčbě může trvat několik dní až týdnů, než dojde ke zlepšení klinického stavu pacienta. Po tuto dobu by měl být pacient pod pečlivou kontrolou.

Psychózy a poruchy chování související s demencí

Olanzapin není schválen k léčbě psychóz a poruch chování souvisejících s demencí a není doporučen k podávání u této skupiny pacientů z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. V placebem kontrolovaných klinických studiích (v trvání 6-12 týdnů) u starších pacientů (průměrný věk 78 let) s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí byla u pacientů léčených olanzapinem dvojnásobná incidence úmrtí ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (3,5% vs. 1,5% resp.). Vyšší incidence úmrtí nesouvisela s dávkou olanzapinu (průměrná denní dávka 4,4 mg) nebo s délkou léčby. Rizikovými faktory, které se mohou podílet na zvýšené mortalitě u této skupiny pacientů, jsou věk nad 65 let, dysfagie, sedace, malnutrice a dehydratace, plicní onemocnění (např. pneumonie s i bez aspirace) nebo současné užívání benzodiazepinů. Vyšší incidence úmrtí u pacientů léčených olanzapinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo byla však na uvedených rizikových faktorech nezávislá.

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemická ataka), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost

olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu k léčbě psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích bylo původně požadováno, aby pacienti byli stabilizováni na nejnižší účinné dávce antiparkinsonika (dopaminový agonista) a aby zůstali na léčbě stejným antiparkinsonikem a stejnou dávkou po celou dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení zkoušejícího mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní nestabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky svědčící o NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelná vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

Méně často byly hlášeny hyperglykémie a/nebo exacerbace diabetu spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech tomu předcházelo zvýšení tělesné hmotnosti, což mohlo být predisponujícím faktorem. V souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby je doporučeno příslušné klinické monitorování, např. měření hladiny glukózy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by měly být sledovány známky a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně by měla být kontrolována tělesná hmotnost, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každé tři měsíce.

Změny hladin lipidů

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly u pacientů léčených olanzapinem pozorovány nežádoucí změny hladin lipidů (viz bod 4.8). Změny lipidového profilu by měly být ošetřeny podle klinické potřeby, obzvláště u pacientů s dyslipidemií a u pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj poruch lipidů. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by v souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby měly být pravidelně kontrolovány hladiny lipidů, např. před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každých 5 let.

Anticholinergní aktivita

Ačkoliv byla *in vitro* prokázána anticholinergní aktivita, zkušenosti během klinických studií ukázaly Ačkoliv byla *in vitro* prokázána anticholinergní aktivita, zkušenosti během klinických studií ukázaly nízkou incidenci souvisejících příhod. Protože klinické zkušenosti s podáváním olanzapinu u pacientů s jiným souběžným onemocněním jsou omezené, doporučuje se zvýšená pozornost, pokud je olanzapin předepisován pacientům s hypertrofií prostaty, paralytickým ileem nebo podobnými stavy.

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována

hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem přerušit.

Neutropenie

Opatrnosti je třeba u pacientů s nižším počtem leukocytů a/nebo neutrofilů z jakýchkoliv příčin, u pacientů užívajících léky způsobující neutropenii, u pacientů s anamnézou polékového útlumu kostní dřeně nebo útlumem kostní dřeně způsobeným souběžným onemocněním, radiační terapií nebo chemoterapií, u pacientů s hypereozinofilií nebo s myeloproliferativní chorobou. Neutropenie byla běžně hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (viz bod 4.8).

Přerušeni léčby

Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly zřídka ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$) hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea nebo zvracení.

QT interval

V klinických studiích bylo u pacientů léčených olanzapinem klinicky významné prodloužení QTc intervalu (korekce QT podle Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] kdykoliv po vstupním vyšetření u pacientů se vstupní hodnotou QTcF < 500 ms) méně časté (0,1% až 1%) bez signifikantních rozdílů v průvodních srdečních příhodách ve srovnání s placebem. Přesto je třeba, jako u ostatních antipsychotik, zvýšené opatrnosti, je-li olanzapin předepisován s lékem prodlužujícím QTc interval, obzvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnesémií.

Tromboembolismus

Časová souvislost léčby olanzapinem a žilního tromboembolismu byla hlášena méně často ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$). Kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolismu a léčbou olanzapinem nebyl stanoven. Avšak protože u pacientů se schizofrenií jsou často přítomny získané rizikové faktory žilního tromboembolismu, je nutné vzít v úvahu všechny možné rizikové faktory VTE (venous thromboembolism), např. imobilizaci pacientů, a vykonat preventivní opatření.

Obecná CNS aktivita

Vzhledem k primárnímu účinku olanzapinu na centrální nervovou soustavu je třeba opatrnosti při současném užívání s jinými centrálně působícími léky či alkoholem. Protože olanzapin působí *in vitro* jako dopaminový antagonist, může působit proti účinku přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Křeče

Olanzapin by měl být používán opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze, anebo u těch, kteří mají pro křeče dispozice. U pacientů léčených olanzapinem byly křeče hlášeny méně často. Ve většině těchto případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory.

Tardivní dyskineze

V ročních nebo kratších srovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Přesto riziko tardivní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy tardivní dyskineze by se mělo zvážit snížení dávky anebo přerušeni podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušení léčby.

Posturální hypotenze

V klinických studiích byla zřídka u starších pacientů pozorována posturální hypotenze. U pacientů starších 65 let je jako u ostatních antipsychotik doporučeno pravidelně měřit krevní tlak.

Náhlé srdeční úmrtí

V postmarketingovém sledování olanzapinu byly u pacientů léčených olanzapinem nahlášeny případy náhlého srdečního úmrtí. V retrospektivní observační kohortové studii bylo riziko předpokládaného náhlého srdečního úmrtí u pacientů léčených olanzapinem přibližně dvojnásobné oproti pacientům, kteří neužívali antipsychotika. V této studii bylo riziko při užívání olanzapinu porovnatelné s rizikem užívání atypických antipsychotik spojených do jedné analýzy.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících. Klinická hodnocení provedená u pacientů ve věkovém rozmezí 13-17 let ukázala různé nežádoucí účinky, včetně nárůstu tělesné hmotnosti, změny metabolických parametrů a zvýšení hladiny prolaktinu. Dlouhodobé důsledky spojené s těmito příhodami nebyly studovány a zůstávají neznámy (viz body 4.8 a 5.1).

Laktóza

Tablety přípravku OLANZAPINE CIPLA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

Vzhledem k tomu, že je olanzapin metabolizován izoenzymem CYP1A2, mohou látky, které specificky tento izoenzym indukují nebo inhibují, ovlivnit farmakokinetiku olanzapinu.

Indukce CYP1A2

Kouření a karbamazepin mohou indukovat metabolismus olanzapinu, což může vést ke snížení koncentrace olanzapinu. Bylo pozorováno zanedbatelné, případně jen mírné zvýšení clearance olanzapinu. I když je klinický dopad pravděpodobně minimální, doporučuje se klinické monitorování a v nezbytných případech je možné zvážit zvýšení dávek olanzapinu (viz bod 4.2).

Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřáček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů. U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

Aktivní uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50 až 60%, proto by se mělo užívat nejméně 2 hodiny před nebo po užití olanzapinu.

Fluoxetin (inhibitor CYP2D6), jednorázové dávky antacida (hliník, hořčík) nebo cimetidinu neměly významný vliv na farmakokinetiku olanzapinu.

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin *in vitro* neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i *in vivo* studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolizace), warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

Terapeutické monitorování plazmatických hladin valproátu neukázalo, že je při zahájení přídatné medikace olanzapinem nutná úprava dávkování.

Obecná aktivita CNS

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů požívajících alkohol nebo užívajících léčivé přípravky působící tlumivě na CNS.

Současné užívání olanzapinu a léčivých přípravků k léčbě Parkinsonovy choroby a demence není doporučeno (viz bod 4.4).

QTc interval

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů užívajících současně olanzapin a léčivé přípravky, u kterých je známo, že prodlužují QTc interval (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné přiměřené a dobře vedené studie u gravidních žen. Pacientky by měly být poučené, aby lékaře informovaly o graviditě anebo plánované graviditě během užívání olanzapinu. Avšak kvůli nedostatku zkušeností by olanzapin měl být v graviditě podáván pouze tehdy, když jeho prospěšnost vyváží potenciální nebezpečí pro plod.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně olanzapinu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v rovnovážném stavu byla odhadnuta na 1,8% z dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg). Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jelikož olanzapin může způsobit ospalost a závratě, pacienti by měli být opatrní při obsluze strojů včetně řízení motorových vozidel.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí

Nejčastěji hlášenými (pozorované u $\geq 1\%$ pacientů) nežádoucími účinky spojenými s užíváním olanzapinu v klinických studiích byla ospalost, zvýšení tělesné hmotnosti, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholesterolu, glukózy a triglyceridů (viz bod 4.4), glykosurie, zvýšená chuť k jídlu, závratě, akatizie, parkinsonismus, leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4), dyskineze, ortostatická hypotenze, anticholinergní účinky, přechodné asymptomatické zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4), rash, asténie, únava, horečka, artralgie, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, vysoké hladiny gamma glutamyltransferázy, kyseliny močové a kreatinfosfokinázy a otok.

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující tabulka podává seznam nežádoucích účinků a laboratorních nálezů pozorovaných ve spontánních hlášeních a v klinických hodnoceních. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			
	Eozinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombocytopenie ¹¹
Poruchy imunitního systému			
		Hypersenzitivita ¹¹	
Poruchy metabolismu a výživy			
Zvýšení tělesné hmotnosti ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridů ^{2,5} Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) ¹¹	Hypotermie ¹²
Poruchy nervového systému			
Ospalost	Závratě Akatie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskineze ⁶	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí ¹¹ Dystonie (včetně okulogyrické krize) ¹¹ Tardivní dyskineze ¹¹ Amnézie ⁹ Dysartrie	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) ¹² Příznaky z vysazení ^{7, 12}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
		Epistaxe ⁹	
Srdeční poruchy			
		Bradykardie Prodloužení QT _c intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlé úmrtí (viz bod 4.4) ¹¹
Cévní poruchy			
Ortostatická hypotenze ¹⁰		Tromboembolismus (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy			
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze ⁹	Pankreatitida ¹¹
Poruchy jater a žlučových cest			
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater) ¹¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně			

	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹
Poruchy ledvin a močových cest			
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
	Erektální dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů	Priapismus ¹²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰		
Vyšetření			
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹¹ Vysoká hladina kyseliny močové ¹¹	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu	
			Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šesti měsíčním a perinatálním obdobím			
			Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)

¹Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti bylo pozorováno napříč všemi základními kategoriemi dle BMI (Body Mass Index). Při krátkodobé léčbě (medián trvání 47 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 10\%$ velmi časté (22,2%), o $\geq 15\%$ časté (4,2%) a o $\geq 25\%$ bylo méně časté (0,8%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 48 týdnů) bylo u pacientů zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$, o $\geq 15\%$ a o $\geq 25\%$ velmi časté (64,4%, 31,7%, resp. 12,3%).

²Průměrné zvýšení hodnot lipidů nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) bylo vyšší u pacientů bez prokázané poruchy regulace tuků na začátku léčby.

³Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 5,17$ mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l). Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l) byly velmi časté.

⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny glukózy nalačno ($< 5,56$ mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké (≥ 7 mmol/l). Změny počátečních hodnot glukózy nalačno z hraničních ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) na vysoké (≥ 7 mmol/l) byly velmi časté.

⁵Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 1,69$ mmol/l), které vzrostly na vysoké ($\geq 2,26$ mmol/l). Změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) na vysoké ($\geq 2,26$ mmol/l) byly velmi časté.

⁶V klinických studiích byl výskyt parkinsonismu a dystonie u pacientů léčených olanzapinem číselně vyšší, ale statisticky se významně nelišil od placeba. Parkinsonismus, akathisie a dystonie se vyskytly vzácněji při užívání olanzapinu než při užívání odpovídajících dávek haloperidolu. Vzhledem k nedostatku podrobných informací o akutních a pozdních extrapyramidových příznacích v anamnéze není možné rozhodnout, zda olanzapin způsobuje tardivní dyskinezi a/nebo další pozdní extrapyramidové příznaky méně často.

⁷Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea a zvracení.

⁸V klinických hodnoceních trvajících až 12 týdnů překročily plazmatické koncentrace prolaktinu horní hranici normálního rozmezí u přibližně 30% pacientů léčených olanzapinem s normální počáteční hladinou prolaktinu. U většiny těchto pacientů bylo zvýšení obvykle mírné a zůstalo pod dvojnásobkem horní hranice normálního rozmezí.

⁹Nežádoucí účinek zjištěný z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

¹⁰ Odhadnuto z naměřených hodnot z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

¹¹ Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla určena s využitím integrované databáze olanzapinu.

¹² Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla odhadnuta na horní hranici 95% intervalu spolehlivosti s využitím integrované databáze olanzapinu.

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

Procento pacientů, u kterých se projevovaly nežádoucí účinky - klinicky významný vzestup tělesné hmotnosti, glukózy, celkového/LDL cholesterolu nebo triglyceridů - se v průběhu času zvyšuje. U dospělých pacientů, kteří dokončili léčbu v délce 9-12 měsíců, se stupeň nárůstu hladiny glukózy v krvi zpomalil přibližně po 6 měsících.

Další informace týkající se specifických populací

V klinických studiích u starších pacientů s demencí byla léčba olanzapinem spojena s vyšší incidencí úmrtí a cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (viz také bod 4.4). Velmi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním olanzapinu u této skupiny pacientů byly abnormální chůze a pády. Často byly pozorované pneumonie, zvýšení tělesné teploty, letargie, erythém, zrakové halucinace a inkontinence moči.

V klinických studiích u pacientů s Parkinsonovou chorobou a s psychózou související s podáváním dopaminového agonisty bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinace.

V jedné klinické studii u pacientů v manické fázi bipolární poruchy měla léčba valproátem v kombinaci s olanzapinem za následek 4,1% incidenci neutropenie; potenciálně přispívajícím faktorem by mohly být vysoké plazmatické hladiny valproátu. Současné podání olanzapinu s lithiem nebo valproátem vedlo ke zvýšení výskytu ($\geq 10\%$) tremoru, sucha v ústech, zvýšené chuti k jídlu a nárůstu tělesné hmotnosti. Poruchy řeči byly také hlášeny často. Při léčbě olanzapinem v kombinaci s lithiem nebo divalproexem došlo v akutní fázi léčby (trvající max. 6 týdnů) ke zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$ u 17,4% pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (trvající max. 12 týdnů)

pro prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou byla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti o >7% u 39,9% pacientů.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Ačkoli nebyly provedeny studie navržené pro porovnání dospívajících a dospělých pacientů, data z klinických hodnocení dospívajících byla srovnána s údaji získanými ze studií u dospělých.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené s vyšší četností výskytu u dospívajících pacientů (ve věku 13-17 let) oproti dospělým pacientům, nebo nežádoucí účinky identifikované pouze v průběhu krátkodobých klinických hodnocení u dospívajících pacientů. Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) se zdá, že se ve srovnání s dospělou populací vyskytuje u dospívajících pacientů s vyšší frekvencí. Velikost váhového přírůstku a procento dospívajících, u kterých došlo ke klinicky významnému nárůstu tělesné hmotnosti, byly vyšší při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) ve srovnání s krátkodobým užíváním.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Zvýšení tělesné hmotnosti ¹³ , zvýšené hladiny triglyceridů ¹⁴ , zvýšená chuť k jídlu. Časté: zvýšené hladiny cholesterolu ¹⁵
Poruchy nervového systému Velmi časté: Sedace (zahrnující: hypersomnii, lethargii, ospalost)
Gastrointestinální poruchy Časté: Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).
Vyšetření Velmi časté: Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu ¹⁶ .

¹³Při krátkodobé léčbě (medián trvání 28 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti (kg) o $\geq 7\%$ velmi časté (40,6%), zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 15\%$ bylo časté (7,1%) a zvýšení o $\geq 25\%$ bylo časté (2,5%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) došlo k nárůstu tělesné hmotnosti u 89,4% o $\geq 7\%$, u 55,3% o $\geq 15\%$ a u 29,1% o $\geq 25\%$ oproti počáteční tělesné hmotnosti.

¹⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 1,016$ mmol/l), které vzrostly na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l) a změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno, kdy došlo ke zvýšení hladin z normálních ($< 4,39$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l), byly pozorovány často. Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l) byly velmi časté.

¹⁶Zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu bylo hlášeno u 47,4% dospívajících pacientů.

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Mezi velmi časté příznaky (výskyt $> 10\%$) předávkování patří tachykardie, agitovanost/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové příznaky a nižší stupeň vědomí mezi sedací a komatem.

Další zdravotně významné důsledky předávkování zahrnují delirium, křeče, koma, možný neuroleptický maligní syndrom, útlum dýchání, aspiraci, hypertenzi nebo hypotenzi, srdeční arytmii ($< 2\%$ případů předávkování) a zástavu dýchání a srdeční činnosti. Fatální případy se vyskytly už po

akutním předávkování dávkou 450 mg, ale rovněž bylo popsáno přežití po akutním předávkování dávkou 2 g perorálního olanzapinu.

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

Nedoporučuje se vyvolání zvracení. Mohou být indikovány jiné standardní postupy používané při léčbě předávkování (např. výplach žaludku, podání aktivního uhlí). Ukázalo se, že současné podání aktivního uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50-60%.

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diazepiny, oxazepiny a thiazepiny ATC kód: N05A H03

Farmakodynamické účinky

Olanzapin je antipsychotická, antimanická a náladu stabilizující látka, která vykazuje široké farmakologické působení na řadu receptorových systémů.

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ($K_i < 100$ nM) pro serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , cholinergní muskarinové receptory (M_1 - M_5), α_1 adrenergní a histaminové H_1 receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na $5HT_2$, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší *in vitro* afinitu k serotoninovým $5HT_2$ receptorům než k dopaminovým D_2 a vyšší $5HT_2$ než D_2 aktivitu na *in vivo* modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (SNr) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhybovací odpověď v předpovědním testu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, t.j. v předpovědním testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesiluje odpověď v "anxiolytickém testu".

Ve studii pozitronové emisní tomografie (PET) účinku jednorázové dávky (10 mg) u zdravých dobrovolníků zobrazoval olanzapin více $5HT_{2A}$ receptory než dopaminové D_2 receptory. Navíc zobrazovací studie jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) odhalila, že obsazenost D_2 receptorů u schizofrenních pacientů odpovídajících na olanzapin byla nižší než u pacientů odpovídajících na jiná antipsychotika a risperidon, zatímco u pacientů odpovídajících na klozapin byla srovnatelná.

Klinická účinnost

Ve dvou ze dvou placebo kontrolovaných a dvou ze tří porovnávacích studií s aktivním komparátorem s více než 2 900 schizofrenními pacienty s pozitivními i negativními symptomy vykazoval olanzapin statisticky významně větší zlepšení jak u negativních, tak i pozitivních symptomů.

V mezinárodní dvojitě zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a heminatium-valproát (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

Ve 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě olanzapinem a byli poté randomizováni k užívání olanzapinu nebo placebo, prokázal olanzapin vůči placebo v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky významnou superioritu. Olanzapin také vykázal ve srovnání s placebem statisticky významnou výhodu v prevenci recidivy jak mánie, tak deprese.

Ve druhé 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě kombinací olanzapinu a lithia a byli poté randomizováni k užívání samotného olanzapinu nebo lithia, byl olanzapin v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky nominální vůči lithiu (olanzapin 30,0%, lithium 38,3%; $p=0,055$).

V 18měsíční studii s kombinační léčbou u pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou, kteří byli stabilizováni při léčbě olanzapinem spolu se stabilizátorem nálady (lithium nebo valproát), nebyla dlouhodobá kombinační léčba olanzapinem spolu s lithiem nebo valproátem statisticky významně superiorní vůči léčbě samotným lithiem nebo valproátem v prodloužení doby do recidivy bipolární poruchy definované podle syndromových (diagnostických) kritérií.

Pediatrická populace

Zkušenosti s používáním u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezeny na krátkodobá data účinnosti u schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200 dospívajících. Olanzapin byl užíván v flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den. V průběhu léčby olanzapinem došlo u dospívajících k signifikantně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Velikost změn hladin na lačno celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Údaje o přetrvávání účinku nejsou k dispozici a jsou pouze omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti (viz body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Olanzapin se po perorálním podání dobře vstřebává a dosahuje maximální koncentrace v plazmě za 5 až 8 hodin. Vstřebávání není ovlivněno jídlem. Absolutní perorální biologická dostupnost vztažená k intravenóznímu podání nebyla stanovena.

Distribuce v organismu

Při plazmatické koncentraci 7 až 1 000 ng/ml se olanzapin vázal přibližně z 93% na plazmatické bílkoviny. Olanzapin se váže především na albumin a kyselý α_1 -glykoprotein.

Biotransformace

Olanzapin je metabolizovaný v játrech cestou konjugace a oxidace. V cirkulaci se z metabolitů objeví Olanzapin je metabolizovaný v játrech cestou konjugace a oxidace. V cirkulaci se z metabolitů objeví hlavně 10-N-glukuronid, který neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Cytochromy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 přispívají k tvorbě N-desmethyl a 2-hydroxymethyl metabolitů, vykazujících významně nižší *in vivo* farmakologickou aktivitu než olanzapin ve studiích na zvířatech. Převážná část farmakologické aktivity je způsobená původním olanzapinem.

Eliminace z organismu

Po perorálním podání se průměrný poločas vylučování olanzapinu u zdravých jedinců lišil podle věku a pohlaví.

U zdravých starších jedinců (65 let a více) byl průměrný poločas vylučování prodloužený v porovnání se zdravými jedinci pod 65 let (51,8 h versus 33,8 h) a clearance byla snížena (17,5 versus 18,2 l/h). Farmakokinetická odchylka pozorovaná u starších jedinců je v mezích odchylek normálních jedinců. U 44 schizofrenických pacientů starších 65 let nebyl při dávkách 5-20 mg/den pozorován zvláštní výskyt nežádoucích účinků.

U žen oproti mužům byl průměrný poločas vylučování poněkud prodloužen (36,7 versus 32,3 h) a clearance byla snížena (18,9 versus 27,3 l/h). Přesto vykazuje olanzapin (5-20mg) srovnatelný bezpečnostní profil u žen (n=467) jako u mužů (n=869).

Porucha funkce ledvin

Renální insuficience u pacientů (creatininová clearance <10 ml/min) ve srovnání se zdravými nezpůsobovala významný rozdíl poločasu eliminace (37,7 versus 32,4 h) nebo clearance (21,2 versus 25,0 l/h). Studie rovnováhy ukázala, že přibližně 57% radioaktivně značeného olanzapinu se objevilo v moči převážně jako metabolity.

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h a 14,1 l/h).

U nekuřáků oproti kuřákům (ženy i muži) byl průměrný poločas vylučování prodloužen (38,6 v. 30,4 h) a clearance snížena (18,6 v. 27,7 l/h).

Plazmatická clearance olanzapinu je nižší u starších než u mladších jedinců, u žen než u mužů a u nekuřáků oproti kuřákům. Závažnost vlivu věku, pohlaví a kouření na clearance a poločas vylučování olanzapinu je malý v porovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci.

Klinická studie nepopisuje žádné rozdíly farmakokinetických parametrů mezi bělochy, Japonci a Číňany.

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

Příznaky toxicity po perorálním podání hlodavcům obsahovaly silnou neuroleptickou složku: hypoaktivitu, kóma, třes, klonické křeče, slinění a zpomalení zvyšování hmotnosti. Střední letální dávka u myši byla přibližně 210 mg/kg a u potkanů 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorázovou perorální dávku 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Mezi klinické příznaky patřil útlum, ataxie, třes, zrychlený pulz, dušnost, mióza a anorexie. U opic vyvolala jednorázová perorální dávka až do 100 mg/kg vyčerpanost a vyšší dávky částečné bezvědomí.

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích, které trvaly u myši až 3 měsíce a u potkanů a psů až 1 rok, se ukázaly jako hlavní účinky deprese CNS, anticholinergní účinky a hematologické poruchy. Na depresi CNS se vyvinula tolerance. Růstové parametry byly při vysokých dávkách sníženy. Reverzibilní účinky spojené se zvýšenou hladinou prolaktinu u potkanů zahrnovaly pokles hmotnosti ovárií a uteru, a morfologické změny vaginálního epitelu a prsní žlázy.

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

Olanzapin se neukázal jako mutanogenní nebo klastogenní v žádném ze standardních testů, které zahrnovaly bakteriální testy mutagenity *in vitro* a *in vivo* testy u savců.

Kancerogenita

Na základě výsledků studií na myších a potkanech bylo zjištěno, že olanzapin není kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Hyprolosa
Magnesium-stearát

Obal tablety

potahová soustava Opadry II bílá obsahující:
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktosy
Makrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte v teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28 nebo 56 tabletách v krabici.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW

Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/426/007 – Olanzapine Cipla – 10 mg – potahované tablety-28 tablet v krabici.
EU/1/07/426/008 – Olanzapine Cipla – 10 mg – potahované tablety-28 tablet v krabici.
EU/1/07/426/009 – Olanzapine Cipla – 10 mg – potahované tablety-56 tablet v krabici.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. listopad 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 01. října 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olanzapine Cipla 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg olanzapinum.

Pomocná látka: Jedna potahovaná tableta obsahuje 315 mg monohydrát laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Modré, eliptické, konvexní, potahované tablety s vyraženým 'NEO' na straně jedné a bez na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

Olanzapin je účinný při udržování klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří na začátku léčby odpověděli zlepšením.

Olanzapin je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod.

Olanzapin je indikován k prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou, u kterých léčba manické epizody olanzapinem byla účinná (viz bod 5.1).

4.6 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Schizofrenie: Doporučená počáteční dávka olanzapinu je 10 mg/den.

Manická epizoda: Počáteční dávka je 15 mg v jedné denní dávce v monoterapii nebo 10 mg denně v kombinaci (viz bod 5.1).

Prevence recidivy bipolární poruchy: Doporučená počáteční dávka je 10 mg/den. U pacientů, kteří byli v manické epizodě léčeni olanzapinem, pokračujte pro prevenci rekurence v terapii stejnou dávkou. Pokud se objeví nová manická, smíšená nebo depresivní epizoda, léčba olanzapinem by měla pokračovat (s optimalizací dávky podle potřeby) s přídatnou terapií příznaků poruchy nálady podle klinické indikace.

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém zhodnocení a nemělo by k němu docházet v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u dospívajících pacientů byly hlášeny ve srovnání se studiemi u dospělých vyšší hodnoty nárůstu tělesné hmotnosti a hladin lipidů a prolaktinu (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není běžně nižší počáteční dávka (5 mg/den) nutná, ale měla by být v odůvodněných případech zvažena (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Je vhodné zvážit nižší počáteční dávku (5 mg) u těchto pacientů. V případě středně závažného poškození jater (cirhóza, Child-Pugh class A nebo B) by počáteční dávka měla být 5 mg a zvyšována by měla být opatrně.

Pohlaví

Ženám ve srovnání s muži není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, které by mohly zpomalovat metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek by mělo být obezřetné, i když je indikované.

(Viz body 4.5 a 5.2)

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Pacienti se známým rizikem glaukomu s úzkým úhlem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při antipsychotické léčbě může trvat několik dní až týdnů, než dojde ke zlepšení klinického stavu pacienta. Po tuto dobu by měl být pacient pod pečlivou kontrolou.

Psychózy a poruchy chování související s demencí

Olanzapin není schváln v léčbě psychóz a poruch chování souvisejících s demencí a není doporučen k podávání u této skupiny pacientů z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. V placebem kontrolovaných klinických studiích (v trvání 6-12 týdnů) u starších pacientů (průměrný věk 78 let) s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí byla u pacientů léčených olanzapinem dvojnásobná incidence úmrtí ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (3,5% vs. 1,5% resp.). Vyšší incidence úmrtí nesouvisela s dávkou olanzapinu (průměrná denní dávka 4,4 mg) nebo s délkou léčby. Rizikovými faktory, které se mohou podílet na zvýšené mortalitě u této skupiny pacientů, jsou věk nad 65 let, dysfagie, sedace, malnutrice a dehydratace, plicní onemocnění (např. pneumonie s i bez aspirace) nebo současné užívání benzodiazepinů. Vyšší incidence úmrtí u pacientů léčených olanzapinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo byla však na uvedených rizikových faktorech nezávislá.

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemická ataka), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu k léčbě psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích bylo původně požadováno, aby pacienti byli stabilizováni na nejnižší účinné dávce antiparkinsonika (dopaminový agonista) a aby zůstali na léčbě stejným antiparkinsonikem a stejnou dávkou po celou dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení zkoušejícího mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní nestabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky svědčící o NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelná vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

Méně často byly hlášeny hyperglykémie a/nebo exacerpace diabetu spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech tomu předcházelo zvýšení tělesné hmotnosti, což mohlo být predisponujícím faktorem. V souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby je doporučeno příslušné klinické monitorování, např. měření hladiny glukózy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by měly být sledovány známky a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně by měla být kontrolována tělesná hmotnost, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každé tři měsíce.

Změny hladin lipidů

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly u pacientů léčených olanzapinem pozorovány nežádoucí změny hladin lipidů (viz bod 4.8). Změny lipidového profilu by měly být ošetřeny podle klinické potřeby, obzvláště u pacientů s dyslipidemií a u pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj poruch lipidů. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapine Cipla, by v souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby měly být pravidelně kontrolovány hladiny lipidů, např. před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každých 5 let.

Anticholinergní aktivita

Ačkoliv byla *in vitro* prokázána anticholinergní aktivita, zkušenosti během klinických studií ukázaly nízkou incidenci souvisejících příhod. Protože klinické zkušenosti s podáváním olanzapinu u pacientů s jiným souběžným onemocněním jsou omezené, doporučuje se zvýšená pozornost, pokud je olanzapin předepisován pacientům s hypertrofií prostaty, paralytickým ileem nebo podobnými stavy.

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem přerušit.

Neutropenie

Opatrnosti je třeba u pacientů s nižším počtem leukocytů a/nebo neutrofilů z jakýchkoliv příčin, u pacientů užívajících léky způsobující neutropenii, u pacientů s anamnézou polékového útlumu kostní dřeně nebo útlumem kostní dřeně způsobeným souběžným onemocněním, radiační terapií nebo chemoterapií, u pacientů s hypereozinofilií nebo s myeloproliferativní chorobou. Neutropenie byla běžně hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (viz bod 4.8).

Přerušeni léčby

Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly zřídka ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$) hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea nebo zvracení.

QT interval

V klinických studiích bylo u pacientů léčených olanzapinem klinicky významné prodloužení QTc intervalu (korekce QT podle Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] kdykoliv po vstupním vyšetření u pacientů se vstupní hodnotou QTcF < 500 ms) méně časté (0,1% až 1%), bez signifikantních rozdílů v průvodních srdečních příhodách ve srovnání s placebem. Přesto je třeba, jako u ostatních antipsychotik, zvýšené opatrnosti, je-li olanzapin předepisován s lékem prodlužujícím QTc interval, obzvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QTc intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagneziemií.

Tromboembolismus

Časová souvislost léčby olanzapinem a žilního tromboembolismu byla hlášena méně často ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$). Kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolismu a léčbou olanzapinem nebyl stanoven. Avšak protože u pacientů se schizofrenií jsou často přítomny získané rizikové faktory žilního tromboembolismu, je nutné vzít v úvahu všechny možné rizikové faktory VTE (venous thromboembolism), např. imobilizaci pacientů, a vykonat preventivní opatření.

Obecná CNS aktivita

Vzhledem k primárnímu účinku olanzapinu na centrální nervovou soustavu je třeba opatrnosti při současném užívání s jinými centrálně působícími léky či alkoholem. Protože olanzapin působí *in vitro* jako dopaminový antagonist, může působit proti účinku přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Křeče

Olanzapin by měl být používán opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze, anebo u těch, kteří mají pro křeče dispozice. U pacientů léčených olanzapinem byly křeče hlášeny méně často. Ve většině těchto případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory.

Tardivní dyskineze

V ročních nebo kratších slovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Protože riziko tardivní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy tardivní dyskineze by se mělo zvážet snížení dávky anebo přerušení podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušení léčby.

Posturální hypotenze

V klinických studiích byla zřídka u starších pacientů pozorována posturální hypotenze. U pacientů starších 65 let je jako u ostatních antipsychotik doporučeno pravidelně měřit krevní tlak.

Náhlé srdeční úmrtí

V postmarketingovém sledování olanzapinu byly u pacientů léčených olanzapinem nahlášeny případy náhlého srdečního úmrtí. V retrospektivní observační kohortové studii bylo riziko předpokládaného náhlého srdečního úmrtí u pacientů léčených olanzapinem přibližně dvojnásobné oproti pacientům, kteří neužívali antipsychotika. V této studii bylo riziko při užívání olanzapinu porovnatelné s rizikem užívání atypických antipsychotik spojených do jedné analýzy.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících. Klinická hodnocení provedená u pacientů ve věkovém rozmezí 13-17 let ukázala různé nežádoucí účinky, včetně nárůstu tělesné hmotnosti, změny metabolických parametrů a zvýšení hladiny prolaktinu. Dlouhodobé důsledky spojené s těmito příhodami nebyly studovány a zůstávají neznámy (viz body 4.8 a 5.1).

Laktóza

Tablety přípravku OLANZAPINE CIPLA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

Vzhledem k tomu, že je olanzapin metabolizován izoenzymem CYP1A2, mohou látky, které specificky tento izoenzym indukují nebo inhibují, ovlivnit farmakokinetiku olanzapinu.

Indukce CYP1A2

Kouření a karbamazepin mohou indukovat metabolismus olanzapinu, což může vést ke snížení koncentrace olanzapinu. Bylo pozorováno zanedbatelné, případně jen mírné zvýšení clearance olanzapinu. I když je klinický dopad pravděpodobně minimální, doporučuje se klinické monitorování a v nezbytných případech je možné zvážit zvýšení dávek olanzapinu (viz bod 4.2).

Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřáček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů. U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacín, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

Aktivní uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50 až 60%, proto by se mělo užívat nejméně 2 hodiny před nebo po užití olanzapinu.

Fluoxetin (inhibitor CYP2D6), jednorázové dávky antacida (hliník, hořčík) nebo cimetidinu neměly významný vliv na farmakokinetiku olanzapinu.

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin *in vitro* neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i *in vivo* studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolizace), warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

Terapeutické monitorování plazmatických hladin valproátu neukázalo, že je při zahájení přídatné medikace olanzapinem nutná úprava dávkování.

Obecná aktivita CNS

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů požívajících alkohol nebo užívajících léčivé přípravky působící tlumivě na CNS.

Současné užívání olanzapinu a léčivých přípravků k léčbě Parkinsonovy choroby a demence není doporučeno (viz bod 4.4).

QTc interval

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů užívajících současně olanzapin a léčivé přípravky, u kterých je známo, že prodlužují QTc interval (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné přiměřené a dobře vedené studie u gravidních žen. Pacientky by měly být poučené, aby lékaře informovaly o graviditě anebo plánované graviditě během užívání olanzapinu. Avšak kvůli nedostatku zkušeností by olanzapin měl být v graviditě podáván pouze tehdy, když jeho prospěšnost vyváží potenciální nebezpečí pro plod.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně olanzapinu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenci příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v rovnovážném stavu byla odhadnuta na 1,8% dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg). Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jelikož olanzapin může způsobit ospalost a závratě, pacienti by měli být opatrní při obsluze strojů včetně řízení motorových vozidel.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí

Nejčastěji hlášenými (pozorované u $\geq 1\%$ pacientů) nežádoucími účinky spojenými s užíváním olanzapinu v klinických studiích byla ospalost, zvýšení tělesné hmotnosti, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholestatické žloutnutí, glukózy a triglyceridů (viz bod 4.4), glykosurie, zvýšená chuť k jídlu, závratě, akatisis, parkinsonismus, leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4), dyskineze, ortostatická hypotenze, anticholinergní účinky, přechodné asymptomatické zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4), rash, asténie, únava, horečka, artralgie, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, vysoké hladiny gamma glutamyltransferázy, kyseliny močové a kreatinfosfokinázy a otok.

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující tabulka podává seznam nežádoucích účinků a laboratorních nálezů pozorovaných ve spontánních hlášeních a v klinických hodnoceních. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četností výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			
	Eozinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombocytopenie ¹¹
Poruchy imunitního systému			
		Hypersenzitivita ¹¹	
Poruchy metabolismu a výživy			
Zvýšení tělesné hmotnosti ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridů ^{2,5} Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) ¹¹	Hypotermie ¹²
Poruchy nervového systému			
Ospalost	Závratě Akatie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskineze ⁶	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí ¹¹ Dystonie (včetně okulogyrické krize) ¹¹ Tardivní dyskineze ¹¹ Amnézie ⁹ Dysartrie	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) ¹² Příznaky z vysazení ^{7, 12}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
		Epistaxe ⁹	
Srdeční poruchy			
		Bradykardie Prodlení QT _c intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlé úmrtí (viz bod 4.4) ¹¹
Cévní poruchy			
Ortostatická hypotenze ¹⁰		Tromboembolismus (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy			
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze ⁹	Pankreatitida ¹¹
Poruchy jater a žlučových cest			
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater) ¹¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně			

	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹
Poruchy ledvin a močových cest			
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
	Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů	Priapismus ¹²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰		
Vyšetření			
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹¹ Vysoká hladina kyseliny močové ¹¹	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu	
			Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šesti měsíčním a perinatálním obdobím			
			Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)

¹Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti bylo pozorováno napříč všemi základními kategoriemi dle BMI (Body Mass Index). Při krátkodobé léčbě (medián trvání 47 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 10\%$ velmi časté (22,2%), o $\geq 15\%$ časté (4,2%) a o $\geq 25\%$ bylo méně časté (0,8%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 48 týdnů) bylo u pacientů zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$, o $\geq 15\%$ a o $\geq 25\%$ velmi časté (64,4%, 31,7%, resp. 12,3%).

²Průměrné zvýšení hodnot lipidů nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) bylo vyšší u pacientů bez prokázané poruchy regulace tuků na začátku léčby.

³Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 5,17$ mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l). Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) na vysoké ($\geq 6,2$ mmol/l) byly velmi časté.

⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny glukózy nalačno ($< 5,56$ mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké (≥ 7 mmol/l). Změny počátečních hodnot glukózy nalačno z hraničních ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) na vysoké (≥ 7 mmol/l) byly velmi časté.

⁵Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 1,69$ mmol/l), které vzrostly na vysoké ($\geq 2,26$ mmol/l). Změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) na vysoké ($\geq 2,26$ mmol/l) byly velmi časté.

⁶V klinických studiích byl výskyt parkinsonismu a dystonie u pacientů léčených olanzapinem číselně vyšší, ale statisticky se signifikantně nelišil od placeba. Parkinsonismus, akathisie a dystonie se vyskytly vzácněji při užívání olanzapinu než při užívání odpovídajících dávek haloperidolu. Vzhledem k nedostatku podrobných informací o akutních a pozdních extrapyramidových příznacích v anamnéze není možné rozhodnout, zda olanzapin způsobuje tardivní dyskinezi a/nebo další pozdní extrapyramidové příznaky méně často.

⁷Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nevolnost a zvracení.

⁸V klinických hodnoceních trvajících až 12 týdnů překročily plazmatické koncentrace prolaktinu horní hranici normálního rozmezí u přibližně 30% pacientů léčených olanzapinem s normální počáteční hladinou prolaktinu. U většiny těchto pacientů bylo zvýšení obvykle mírné a zůstalo pod dvojnásobkem horní hranice normálního rozmezí.

⁹Nežádoucí účinek zjištěný z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

¹⁰Odhadnuto z naměřených hodnot z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

¹¹Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla určena s využitím integrované databáze olanzapinu.

¹²Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních postmarketingových hlášení, jehož četnost výskytu byla odhadnuta na horní hranici 95% intervalu spolehlivosti s využitím integrované databáze olanzapinu.

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

Procento pacientů, u kterých se projevil nežádoucí účinky - klinicky významný vzestup tělesné hmotnosti, glukózy, celkového/LDL cholesterolu nebo triglyceridů - se v průběhu času zvyšuje. U dospělých pacientů, kteří dokončili léčbu v délce 9-12 měsíců, se stupeň nárůstu hladiny glukózy v krvi zpomalil přibližně po 6 měsících.

Další informace týkající se specifických populací

V klinických studiích u starších pacientů s demencí byla léčba olanzapinem spojena s vyšší incidencí úmrtí a cerebrovasculárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (viz také 4.4). Velmi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním olanzapinu u této skupiny pacientů byly abnormální chůze a pády. Často byly pozorované pneumonie, zvýšení tělesné teploty, letargie, erythém, zrakové halucinace a inkontinence moči.

V klinických studiích u pacientů s Parkinsonovou chorobou s psychózou související s podáváním dopaminového agonisty bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinace.

V jedné klinické studii u pacientů v manické fázi bipolární poruchy měla léčba valproátem v kombinaci s olanzapinem za následek 4,1% incidenci neutropenie; potenciálně přispívajícím faktorem by mohly být vysoké plazmatické hladiny valproátu. Současné podání olanzapinu s lithiem nebo valproátem vedlo ke zvýšení výskytu ($\geq 10\%$) tremoru, sucha v ústech, zvýšené chuti k jídlu a přibývání na váze. Poruchy řeči byly také hlášeny často. Při léčbě olanzapinem v kombinaci s lithiem nebo divalproexem došlo v akutní fázi léčby (trvající max. 6 týdnů) ke zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$ u 17,4% pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (trvající max. 12 týdnů) pro prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou byla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti o $>7\%$ u 39,9% pacientů.

Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Ačkoli nebyly provedeny studie navržené pro porovnání dospívajících a dospělých pacientů, data z klinických hodnocení dospívajících byla srovnána s údaji získanými ze studií u dospělých.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené s vyšší četností výskytu u dospívajících pacientů (ve věku 13-17 let) oproti dospělým pacientům, nebo nežádoucí účinky identifikované pouze v průběhu krátkodobých klinických hodnocení u dospívajících pacientů. Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) se zdá, že se ve srovnání s dospělou populací vyskytuje u dospívajících pacientů s vyšší frekvencí. Velikost váhového přírůstku a procento dospívajících, u kterých došlo ke klinicky významnému nárůstu tělesné hmotnosti, byly vyšší při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) ve srovnání s krátkodobým užíváním.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Přibývání na váze ¹³ , zvýšené hladiny triglyceridů ¹⁴ , zvýšená chuť k jídlu. Časté: zvýšené hladiny cholesterolu ¹⁵
Poruchy nervového systému Velmi časté: Sedace (zahrnující: hypersomnie, lethargie, ospalost).
Gastrointestinální poruchy Časté: Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).
Vyšetření Velmi časté: Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu ¹⁶ .

¹³Při krátkodobé léčbě (medián trvání 22 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti (kg) o $\geq 7\%$ velmi časté (40,6%), zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 15\%$ bylo časté (7,1%) a zvýšení o $\geq 25\%$ bylo časté (2,5%). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) došlo k nárůstu tělesné hmotnosti u 89,4% o $\geq 7\%$, u 55,3% o $\geq 15\%$ a u 29,1% o $\geq 25\%$ proti počáteční tělesné hmotnosti.

¹⁴Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ($< 1,016$ mmol/l), které vzrostly na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l) a změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) na vysoké ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno, kdy došlo ke zvýšení hladin z normálních ($< 4,39$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l), byly pozorovány často. Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l) byly velmi časté.

¹⁶Zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu bylo hlášeno u 47,4% dospívajících pacientů.

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Mezi velmi časté příznaky (výskyt $> 10\%$) předávkování patří tachykardie, agitovanost/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové příznaky a nižší stupeň vědomí mezi sedací a komatem.

Další zdravotně významné důsledky předávkování zahrnují delirium, křeče, koma, možný neuroleptický maligní syndrom, útlum dýchání, aspirace, hypertenzi nebo hypotenzi, srdeční arytmii ($< 2\%$ případů předávkování) a zástavu dýchání a srdeční činnosti. Smrtelné případy se vyskytly už po akutním předávkování dávkou 450 mg, ale rovněž bylo popsáno přežití po akutním předávkování dávkou 2 g perorálního olanzapinu.

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

Nedoporučuje se vyvolání zvracení. Mohou být indikovány jiné standardní postupy používané při léčbě předávkování (např. výplach žaludku, podání aktivního uhlí). Ukázalo se, že současné podání aktivního uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50-60%.

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diazepiny, oxazepiny a thiazepiny ATC kód: N05A1403

Farmakodynamické účinky

Olanzapin je antipsychotická, antimanická a náladu stabilizující látka, která vykazuje široké farmakologické působení na řadu receptorových systémů.

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k mnoha receptorům ($K_i < 100$ nM) pro serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergní muskarinové receptory (M₁-M₅), α_1 adrenergní a histaminové H₁ receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na 5HT, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší in vitro afinitu k serotoninovým 5HT₂ receptorům než k dopaminovým D₂ a vyšší 5HT₂ než D₂ afinitu na in vivo modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhu ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhýbací odpověď v předpovědném testu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, t.j. v předpovědním testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesiluje odpověď v "anxiolytickém testu".

Ve studii pozitronové emisní tomografie (PET) účinku jednorázové dávky (10 mg) u zdravých dobrovolníků obsazoval olanzapin více 5HT_{2A} receptory než dopaminové D₂ receptory. Navíc zobrazovací studie jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) odhalila, že obsazenost D₂ receptorů u schizofrenních pacientů odpovídajících na olanzapin byla nižší než u pacientů odpovídajících na jiná antipsychotika a risperidon, zatímco u pacientů odpovídajících na klozapin byla srovnatelná.

Klinická účinnost

Ve dvou ze dvou placebo kontrolovaných a dvou ze tří porovnávacích studií s aktivním komparátorem s více než 2 900 schizofrenními pacienty s pozitivními i negativními symptomy vykazoval olanzapin statisticky významně větší zlepšení jak u negativních, tak i pozitivních symptomů.

V mezinárodní dvojitě zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů

v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

Ve 12-měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě olanzapinem a byli poté randomizováni k užívání olanzapinu nebo placeba, prokázal olanzapin vůči placebu v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky významnou superioritu. Olanzapin také vykázal ve srovnání s placebem statisticky významnou výhodu v prevenci recidivy jak manie, tak deprese.

Ve druhé 12-měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě kombinací olanzapinu a lithia a byli poté randomizováni k užívání samotného olanzapinu nebo lithia, byl olanzapin v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky noninferiorní vůči lithiu (olanzapin 30,0%, lithium 38,3%; $p=0,055$).

V 18-měsíční studii s kombinační léčbou u pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou, kteří byli stabilizováni při léčbě olanzapinem spolu se stabilizátorem nálady (lithium nebo valproát), nebyla dlouhodobá kombinační léčba olanzapinem spolu s lithiem nebo valproátem statisticky významně superiorní vůči léčbě samotným lithiem nebo valproátem v prodloužení doby do recidivy bipolární poruchy definované podle syndromových (diagnostických) kritérií.

Pediatrická populace

Zkušenosti s používáním u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezeny na krátkodobá data účinnosti u schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200 dospívajících. Olanzapin byl užíván ve flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den. V průběhu léčby olanzapinem došlo u dospívajících k signifikantně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Velikost změn hladin na lačno celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Údaje o přetrvávání účinku nejsou k dispozici a jsou pouze omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti (viz body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Olanzapin se po perorálním podání dobře vstřebává a dosahuje maximální koncentrace v plazmě za 5 až 8 hodin. Vstřebávání není ovlivněno jídlem. Absolutní perorální biologická dostupnost vztažena k intravenóznímu podání nebyla stanovena.

Distribuce v organismu

Při plazmatické koncentraci 7 až 1 000 ng/ml se olanzapin vázal přibližně z 93% na plazmatické bílkoviny. Olanzapin se váže především na albumin a kyselý α_1 -glykoprotein.

Biotransformace

Olanzapin je metabolizovaný v játrech cestou konjugace a oxidace. V cirkulaci se z metabolitů objeví hlavně 10-N-glukuronid, který neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Cytochromy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 přispívají k tvorbě N-desmethyl a 2-hydroxymethyl metabolitů, vykazujících významně nižší in vivo farmakologickou aktivitu než olanzapin ve studiích na zvířatech. Převážná část farmakologické aktivity je způsobená původním olanzapinem.

Eliminace z organismu

Po perorálním podání se průměrný poločas vylučování olanzapinu u zdravých jedinců lišil podle věku a pohlaví.

U zdravých starších jedinců (65 let a více) byl průměrný poločas vylučování prodloužený v porovnání se zdravými jedinci pod 65 let (51,8 h versus 33,8 h) a clearance byla snížena (17,5 versus 18,2 l/h). Farmakokinetická odchylka pozorovaná u starších jedinců je v mezích odchylek normálních jedinců.

U 44 schizofrenických pacientů starších 65 let nebyl při dávkách 5-20 mg/den pozorován zvláštní výskyt nežádoucích účinků.

U žen oproti mužům byl průměrný poločas vylučování poněkud prodloužen (36,7 versus 32,3 h) a clearance byla snížena (18,9 versus 27,3 l/h). Přesto vykazuje olanzapin (5-20mg) srovnatelný bezpečnostní profil u žen (n=467) jako u mužů (n=869).

Porucha funkce ledvin

Renální insuficience u pacientů (creatininová clearance <10 ml/min) ve srovnání se zdravými nezpůsobovala významný rozdíl poločasu eliminace (37,7 versus 32,4 h) nebo clearance (21,2 versus 25,0 l/h). Studie rovnováhy ukázala, že přibližně 57% radioaktivně značeného olanzapinu se objevilo v moči převážně jako metabolity.

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h versus 14,1 l/h).

U nekuřáků oproti kuřákům (ženy i muži) byl průměrný poločas vylučování prodloužen (38,6 v. 30,4 h) a clearance snížena (18,6 v. 27,7 l/h).

Plazmatická clearance olanzapinu je nižší u starších než u mladších jedinců, u žen než u mužů a u nekuřáků oproti kuřákům. Závažnost vlivu věku, pohlaví a kouření na clearance a poločas vylučování olanzapinu je malý v porovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci.

Klinická studie nepopisuje žádné rozdíly farmakokinetických parametrů mezi bělochy, Japonci a Číňany.

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

Příznaky toxicity po perorálním podání hlodavcům obsahovaly silnou neuroleptickou složku: hypoaktivitu, kóma, třes, klonické křeče, slinění a zpomalení zvyšování hmotnosti. Střední letální dávka u myši byla přibližně 210 mg/kg a u potkanů 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorázovou perorální dávku 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Mezi klinické příznaky patřil útlum, ataxie, třes, zrychlený pulz, dušnost, mióza a anorexie. U opic vyvolala jednorázová perorální dávka až do 100 mg/kg vyčerpanost a vyšší dávky částečné bezvědomí.

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích, které trvaly u myši až 3 měsíce a u potkanů a psů až 1 rok, se ukázaly jako hlavní účinky deprese CNS, anticholinergní účinky a hematologické poruchy. Na depresi CNS se vyvinula tolerance. Růstové parametry byly při vysokých dávkách sníženy. Reverzibilní účinky spojené se zvýšenou hladinou prolaktinu u potkanů zahrnovaly pokles hmotnosti ovárií a uteru, a morfologické změny vaginálního epitelu a prsní žlázy.

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno

8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

Olanzapin se neukázal jako mutanogenní nebo klastogenní v žádném ze standardních testů, které zahrnovaly bakteriální testy mutagenity in vitro a in vivo testy u savců.

Kancerogenita

Na základě výsledků studií na myších a potkanech bylo zjištěno, že olanzapin není karcinogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Hyprolosa
Magnesium-stearát

Obal tablety

potahová soustava Opadry modrá obsahující:
Hydromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol6000
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E133)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte v teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníkové blistry tvarované chladem in po 28 nebo 56 tabletách v krabičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/426/010 – Olanzapine Cipla – 15 mg – potahované tablety-28 tablet v krabičce.
EU/1/07/426/011 – Olanzapine Cipla – 15 mg – potahované tablety-56 tablet v krabičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. listopad 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 01. října 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PRODUSTĚNÍ ŠARŽE**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽE

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodají data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍLOŽNÁ INFORMACE

A.OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLET V BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Olanzapine Cipla 2,5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg olanzapinum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktósy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci..

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ , POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Velká Británie
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/07/426/001 28 potahovaných tablet
EU/1/07/426/002 56 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Olanzapine Cipla 2,5 mg

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

OLANZAPINE CIPLA 2,5 MG POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olanzapine Cipla 2,5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Cipla (EU) Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLET V BLISTRU****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Olanzapine Cipla 5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÉČIVÝCH LÁTEK)

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg olanzapinum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahujem monohydrát laktózy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet.
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Velká Británie
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/426/003 28 potahovaných tablet
EU/1/07/426/004 56 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdaje léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Olanzapine Cipla 5 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRU NEBO STRIPECH
OLANZAPINE CIPLA 5 MG POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU**

1. JMÉNO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olanzapine Cipla 5 mg potahované tablety
olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot :

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLET V BLISTRU****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Olanzapine Cipla 7,5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7,5 mg olanzapinum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ PRO REGISTRACI**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Velká Británie
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/07/426/005 28 potahovaných tablet
EU/1/07/426/006 56 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Olanzapine Cipla 7,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRU NEBO STRIPECH

OLANZAPINE CIPLA 7,5 MG POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olanzapine Cipla 7,5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP.:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

není registrován

Přípavek .

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLET V BLISTRU****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Olanzapine Cipla 10 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg olanzapinum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktózy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Velká Británie
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/426/007 7 potahovaných tablet
EU/1/07/426/008 28 potahovaných tablet
EU/1/07/426/008 56 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdaje léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PISMU

Olanzapine Cipla 10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRU NEBO STRIPECH

OLANZAPINE CIPLA 10 MG POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olanzapine Cipla 10 mg potahované tablety
Oanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Cipla (EU) Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP.:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLET V BLISTRU****1. JMÉNO PŘÍPRAVKU**

Olanzapine Cipla 15 mg potahované tablety
olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg olanzapinum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu monohydrátu laktosy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ V POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.
Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Velká Británie
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/07/426/010 28 potahovaných tablet
EU/1/07/426/011 56 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PISMU

Olanzapine Cipla 15 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRU NEBO STRIPECH**OLANZAPINE CIPLA 15 MG POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Olanzapine Cipla 15 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla (EU) Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP.:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg potahované tablety
OLANZAPINE CIPLA 5 mg potahované tablety
OLANZAPINE CIPLA 7,5 mg potahované tablety
OLANZAPINE CIPLA 10 mg potahované tablety
OLANZAPINE CIPLA 15 mg potahované tablety
Olanzapinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek OLANZAPINE CIPLA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek OLANZAPINE CIPLA užívat
3. Jak se přípravek OLANZAPINE CIPLA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek OLANZAPINE CIPLA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek OLANZAPINE CIPLA a k čemu se používá

OLANZAPINE CIPLA patří do skupiny léků nazývaných antipsychotika a používá se k léčbě následujících stavů:

- Schizofrenie, nemoc, jejímiž příznaky jsou pocity, že slyšíte, vidíte nebo vnímáte věci, které neexistují, chybná přesvědčení, neobvyklá podezřívavost a uzavření se do sebe. Lidé trpící touto nemocí se rovněž mohou stát depresivní, úzkostní nebo v napětí.
- Střední až těžké manické epizody, stav, jehož příznaky jsou vzrušení nebo euforie.

Přípravek OLANZAPINE CIPLA předchází rozvoji těchto příznaků u pacientů s bipolární poruchou, u kterých již dříve manické epizody odpovídala na léčbu olanzapinem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek OLANZAPINE CIPLA užívat

Neužívejte přípravek OLANZAPINE CIPLA:

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Alergie se projeví jako vyrážka, svědění, opuchlý obličej, otoké rty nebo dušnost. Pokud se to stane, oznamte to svému lékaři.
- jestliže trpíte očními problémy, jako je určitý typ glaukomu (zvýšený tlak v oku).

Zvláštní opatření při použití Upozornění a opatření

Před užitím přípravku OLANZAPINE CIPLA se poraďte se svým lékařem.

- Užití přípravku OLANZAPINE CIPLA se u starších pacientů s demencí nedoporučuje, protože může mít vážné nežádoucí účinky.
- Léky tohoto typu mohou způsobovat mimovolní pohyby obličeje nebo jazyka. Dojde-li k tomu po podání přípravku OLANZAPINE CIPLA, oznamte to lékaři.
- Velmi zřídka mohou léky tohoto typu způsobovat horečku, zrychlené dýchání, pocení, svalovou ztuhlost a otupělost nebo ospalost. Dojde-li k tomu, oznamte to lékaři.

- U pacientů užívajících přípravek OLANZAPINE CIPLA byl pozorován nárůst tělesné hmotnosti. Vy i váš lékař byste měli vaši hmotnost pravidelně kontrolovat.
- U pacientů užívajících přípravek OLANZAPINE CIPLA bylo pozorováno zvýšení hladiny cukru a hladiny tuků (triglyceridy a cholesterol) v krvi. Před zahájením užívání přípravku OLANZAPINE CIPLA a pravidelně v průběhu léčby by váš lékař měl provádět krevní testy kvůli kontrole hladiny cukru a některých tuků v krvi.
- Oznamte svému lékaři, pokud se u vás nebo u členů vaší rodiny dříve vyskytly krevní sraženiny, protože užívání léčivých přípravků, jako je tento, bylo spojeno s tvorbou krevních sraženin.

Trpíte-li některou z následujících chorob, oznamte to co nejdříve ošetřujícímu lékaři.

- Cévní mozková příhoda nebo malá mozková příhoda (přechodné příznaky cévní mozkové příhody)
- Parkinsonova nemoc
- potíže s prostatou
- střevní neprůchodnost (paralytický ileus)
- onemocnění jater nebo ledvin
- krevní onemocnění
- srdeční onemocnění
- cukrovka.
- záchvaty

Pokud trpíte demencí, vy anebo váš opatrovník nebo příbuzný by měl sdělit vašemu lékaři, pokud jste někdy prodělal(a) cévní mozkovou příhodu anebo malou mozkovou příhodu.

Je-li vám více než 65 let, může lékař jako běžné opatření kontrolovat váš krevní tlak.

Děti a dospívající

Přípravek OLANZAPINE CIPLA není určen pacientům do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek OLANZAPINE CIPLA

Během léčby přípravkem OLANZAPINE CIPLA užívejte jiné léky pouze se souhlasem svého lékaře. Současné užívání přípravku OLANZAPINE CIPLA s léky proti depresím, úzkosti, nebo s takovými, které vám pomáhají spát (trankvilizéry), může způsobovat otupělost.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Upozorněte svého lékaře, zejména pokud užíváte:

- léky na Parkinsonovu nemoc.
- karbamazein (lék k léčbě epilepsie a stabilizátor nálady), fluvoxamin (antidepresivum) nebo ciprofloxacín (antibiotikum) – může být zapotřebí upravit dávku přípravku OLANZAPINE CIPLA.

Přípravek OLANZAPINE CIPLA s alkoholem

Během léčby přípravkem OLANZAPINE CIPLA byste neměl(a) pít žádný alkohol, kombinace přípravku společně s alkoholem může způsobovat otupělo.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento lék by vám neměl být podán, když kojíte, jelikož se malé množství přípravku OLANZAPINE CIPLA může dostat do mateřského mléka.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek OLANZAPINE CIPLA v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte

objeví kterýkoliv z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

Léčba přípravkem OLANZAPINE CIPLA může způsobovat pocit otupělosti. V tomto případě neříd'te motorová vozidla, neobsluhujte stroje a uvědomte svého lékaře.

Přípravek OLANZAPINE CIPLA obsahuje laktózu.

Jestliže vás lékař dříve informoval, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, před zahájením užívání tohoto léčivého přípravku lékaře kontaktujte.

3. Jak se přípravek OLANZAPINE CIPLA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař určí, kolik tablet přípravku OLANZAPINE CIPLA máte brát a jak dlouho je užívat. Denní dávka přípravku OLANZAPINE CIPLA se pohybuje mezi 5 až 20 mg. Objeví-li se znovu příznaky nemoci, oznamte to lékaři, ale nepřestaňte s užíváním přípravku OLANZAPINE CIPLA, pokud tak lékař nerozhodne.

Tablety přípravku OLANZAPINE CIPLA byste měli užívat jednou denně dle rady svého lékaře. Pokuste se tablety užívat vždy ve stejnou denní dobu. Není důležité, zda během jídla či nalačno. Potahované tablety přípravku OLANZAPINE CIPLA jsou určeny k perorálnímu podání (k podání ústy). Tablety přípravku OLANZAPINE CIPLA spolkněte celé s trochou vody.

Jestliže jste užil(a) více přípravku OLANZAPINE CIPLA, než jste měl(a):

U pacientů, kteří užili větší množství přípravku OLANZAPINE CIPLA než měli, se projeví následující příznaky: zrychlení srdečního tepu, rozčilení/agresivita, problémy s řečí, nezvyklé pohyby (zvláště tváře nebo jazyka), snížená úroveň vnímání. Další známky mohou být: náhlá zmatenost, křeče (epileptické), kóma, kombinace horečky, zrychleného dýchání, pocení, ztuhlosti svalů a ospalosti či spavosti, zpomalení dýchání, aspirace (vdechnutí např. potravy nebo tekutiny), vysoký nebo nízký krevní tlak, abnormální srdeční rytmus. Uvědomte svého lékaře nebo nemocnici ihned, pokud se u vás tyto příznaky objeví. Ukažte lékaři své balení přípravku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek OLANZAPINE CIPLA:

Vezměte si lék ihned, jak si to uvědomíte. Neberte si dvě dávky během jednoho dne.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek OLANZAPINE CIPLA

Nepřestávejte užívat přípravek pouze proto, že se cítíte lépe. Je důležité, abyste přípravek OLANZAPINE CIPLA užíval(a) tak dlouho, jak určil váš lékař.

Pokud ukončíte užívání přípravku OLANZAPINE CIPLA náhle, mohou se u vás objevit příznaky jako je pocení, neschopnost spát, třes, úzkost nebo pocit na zvracení a zvracení. Váš lékař vám může navrhnout před ukončením léčby snižovat dávku postupně.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

- neobvyklé pohyby (častý nežádoucí účinek, který se projevuje až u 1 osoby z 10) obzvlášť obličej a jazyka.
- krevní sraženiny v žilách (méně častý nežádoucí účinek, který se projevuje až u 1 osoby ze 100) zejména v nohou (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohou), které mohou putovat cévním řečištěm do plic a způsobovat bolest na hrudi a ztížené dýchání. Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.
- kombinace horečky, zrychleného dýchání, pocení, svalové ztuhlosti a otupělosti nebo ospalosti (četnost výskytu tohoto nežádoucího účinku nemůže být z dostupných údajů odhadnuta).

Velmi časté nežádoucí účinky (projevují se u více než 1 osoby z 10) zahrnují zvýšení tělesné hmotnosti, ospalost a zvýšení hodnot hormonu prolaktinu v krvi. Někteří nemocní mohou na počátku léčby pociťovat závratě nebo mít pocit na omdlení (s pomalou srdeční činností), obzvlášť při vstávání z lehu nebo sedu. Tyto pocity obvykle samy odezní, v opačném případě to oznamte svému lékaři.

Časté nežádoucí účinky (projevují se až u 1 osoby z 10) zahrnují změny hladin některých krvinek, tuků v krvi a na počátku léčby dočasné zvýšení jaterních enzymů, zvýšení hladiny cukru v krvi a moči, zvýšení hladiny kyseliny močové a kreatinfosfokinázy v krvi, pocit zvýšeného hladu, závratě, neklid, třes, neobvyklé pohyby (dyskineze), zácpa, sucho v ústech, vyrážka, slabost, silnou únavu, hromadění vody vedoucí k otokům rukou, kotníků nebo nohou, horečku, bolesti kloubů a sexuální poruchy, jako např. sníženou pohlavní touhu u mužů a žen nebo poruchy erekce u mužů.

Méně časté nežádoucí účinky (projevují se až u 1 osoby ze 100) zahrnují precitlivělost (např. otok v ústech a krku, svědění, vyrážka), cukrovku nebo zhoršení cukrovky, občas spojené s ketoacidózou (ketony v krvi nebo moči) nebo bezvědomím, křeče, obvykle spojené s jejich předchozím výskytem (epilepsie); ztuhlost nebo křeče svalů (včetně očních pohybů), problémy s řečí, pomalou srdeční činnost, precitlivělost na sluneční světlo, krvácení z nosu, nafouklé břicho, ztrátu paměti nebo zapomnětlivost, neschopnost udržet moč, snížení schopnosti močit, padání vlasů, vynechání nebo prodloužení menstruačního cyklu a změny prsů u mužů a žen, jako např. nenormální tvorba mléka nebo nenormální zvětšení prsů.

Vzácné nežádoucí účinky (projevují se až u 1 osoby z 1000) zahrnují snížení normální tělesné teploty, abnormální srdeční rytmus, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, zánět slinivky způsobující silné bolesti břicha, zvýšenou teplotu a nevolnost, jaterní onemocnění projevující se zežloutnutím pokožky a bělma očí, svalové onemocnění projevující se bolestmi nejasného původu a prodlouženou a/nebo bolestivou erekci.

Během užívání olanzapinu se může u starších pacientů s demencí vyskytnout cévní mozková příhoda, zápal plic, problémy s udržením moči, pády, extrémní únava, zrakové halucinace, zvýšená tělesná teplota, zarudnutí kůže a poruchy chůze. U této skupiny pacientů bylo v několika případech hlášeno úmrtí.

U pacientů s Parkinsonovou chorobou může OLANZAPINE CIPLA zhoršovat její příznaky.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek OLANZAPINE CIPLA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek OLANZAPINE CIPLA obsahuje :

- Léčivou látkou je olanzapinum. Jedna potahovaná tableta přípravku OLANZAPINE CIPLA obsahuje 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg nebo 15 mg léčivé látky.
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy (viz také závěr bodu 2- důležité informace o složení přípravku OLANZAPINE CIPLA), kukuřičný škrob, hyprolóza, magnesium-stearát
Potah tablety:
 - tablety 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg a 10 mg : potahová soustava Opadry bílá obsahující hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, makrogol 3000 a triacetin.
 - tablety 15 mg: potahová soustava Opadry modrá obsahující hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 6000, hlinitý lak indigokarmínu (E 132), hlinitý lak brilantní modře FCF (E133) a syntetický černý oxid železitý (E172)

Jak přípravek OLANZAPINE CIPLA vypadá a co obsahuje toto balení

OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg jsou bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým '2.5' na jedné straně a 'OLZ' na druhé straně.

OLANZAPINE CIPLA 5 mg jsou bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým 'OLZ 5' na straně jedné a 'NEO' na straně druhé.

OLANZAPINE CIPLA 7,5 mg jsou bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým 'OLZ 7,5' na straně jedné a 'NEO' na straně druhé.

OLANZAPINE CIPLA 10 mg jsou bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým 'OLZ 10' na straně jedné a 'NEO' na straně druhé.

OLANZAPINE CIPLA 15 mg jsou modře oválné, vypouklé, potahované tablety s vyraženým 'NEO' na straně jedné a bez nápisu na straně druhé.

OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg a 15 mg potahované tablety jsou dostupné v balení v blistrech po 28 a 56 kusech.

OLANZAPINE CIPLA 10 mg potahované tablety jsou dostupné v balení v blistrech po 7, 28 nebo 56 kusech.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Velká Británie

Tel: +44 (0)1372 461407

Fax: +44 (0)1372 461401

Výrobce:

Pharmadox Healthcare Limited, KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta

Tel: +356 21 808662

Fax: +356 21 808663

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu/>.