

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 2,5 mg obalené tablety
ZYPREXA 5 mg obalené tablety
ZYPREXA 7,5 mg obalené tablety
ZYPREXA 10 mg obalené tablety
ZYPREXA 15 mg obalené tablety
ZYPREXA 20 mg obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ZYPREXA 2,5 mg obalené tablety
Každá obalená tableta obsahuje 2,5 mg olanzapínu.
Pomocná látka so známym účinkom: Každá obalená tableta obsahuje 102 mg monohydrátu laktózy.

ZYPREXA 5 mg obalené tablety
Každá obalená tableta obsahuje 5 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá obalená tableta obsahuje 156 mg monohydrátu laktózy.

ZYPREXA 7,5 mg obalené tablety
Každá obalená tableta obsahuje 7,5 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá obalená tableta obsahuje 234 mg monohydrátu laktózy.

ZYPREXA 10 mg obalené tablety
Každá obalená tableta obsahuje 10 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá obalená tableta obsahuje 312 mg monohydrátu laktózy.

ZYPREXA 15 mg obalené tablety
Každá obalená tableta obsahuje 15 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá obalená tableta obsahuje 178 mg monohydrátu laktózy.

ZYPREXA 20 mg obalené tablety
Každá obalená tableta obsahuje 20 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá obalená tableta obsahuje 238 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta

ZYPREXA 2,5 mg obalené tablety
Okrúhle, biele obalené tablety s vytlačeným nápisom "LILLY" a číselným kódom "4112".

ZYPREXA 5 mg obalené tablety
Okrúhle, biele obalené tablety s vytlačeným nápisom "LILLY" a číselným kódom "4115".

ZYPREXA 7,5 mg obalené tablety
Okrúhle, biele obalené tablety s vytlačeným nápisom "LILLY" a číselným kódom "4116".

ZYPREXA 10 mg obalené tablety

Okrúhle, biele obalené tablety s vytlačeným nápisom "LILLY" a číselným kódom "4117".

ZYPREXA 15 mg obalené tablety

Oválne, modré obalené tablety s vyrazeným nápisom "LILLY" a číselným kódom "4415".

ZYPREXA 20 mg obalené tablety

Oválne, ružové obalené tablety s vyrazeným nápisom "LILLY" a číselným kódom "4420".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Olanzapín je indikovaný na liečbu schizofrénie.

Olanzapín je účinný pri udržaní klinického zlepšenia počas pokračujúcej terapie u pacientov, ktorí na začiatku liečby odpovedali zlepšením.

Olanzapín je indikovaný na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód.

Olanzapín je indikovaný na prevenciu rekurencie u pacientov s bipolárnou poruchou, u ktorých liečba manickej epizódy olanzapínom bola účinná (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí

Schizofrénia: Odporúčaná počiatočná dávka olanzapínu je 10 mg/deň.

Manická epizóda: Počiatočná dávka je 15 mg v jednej dávke denne v monoterapii alebo 10 mg denne pri kombinovanej terapii (pozri časť 5.1).

Prevencia rekurencie bipolárnej poruchy: Odporúčaná počiatočná dávka je 10 mg/deň. U pacientov, ktorí boli v manickej epizóde liečení olanzapínom, pokračujte pre prevenciu rekurencie v terapii rovnakou dávkou. Pokiaľ sa objaví nová manická, zmiešaná alebo depresívna epizóda, liečba olanzapínom má pokračovať (s optimalizáciou dávky podľa potreby) s prídavnou terapiou príznakov poruchy nálady podľa klinickej indikácie.

V priebehu liečby schizofrénie, manických epizód a prevencie rekurencie bipolárnej poruchy môže byť denné dávkovanie následne prispôsobované na základe individuálneho klinického stavu v rozmedzí 5-20 mg/deň. Zvýšenie na vyššiu ako odporúčanú počiatočnú dávku sa odporúča len po patričnom opätovnom klinickom zhodnotení a nemalo by sa spravidla objaviť v intervaloch kratších ako 24 hodín. Olanzapín sa môže podávať bez ohľadu na jedlo, pretože absorpcia nie je ovplyvňovaná potravou. Pri vysadzovaní olanzapínu sa má zväžiť postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny

Starší

Podanie nižšej počiatočnej dávky (5 mg/deň) nie je zvyčajne indikované, avšak má sa zväžiť u pacientov vo veku 65 rokov a viac, ak to ich klinický stav vyžaduje (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek a/alebo pečene

U týchto pacientov je vhodné zväžiť nižšiu počiatočnú dávku (5 mg). V prípade mierneho poškodenia pečene (cirhóza, Child-Pughova trieda A alebo B) má byť počiatočná dávka 5 mg a zvyšovať sa má len s opatrnosťou.

Fajčiari

Nefajčiarom, v porovnaní s fajčiarmi, nie je zvyčajne potrebné upravovať počiatočnú dávku a dávkovacie rozpätie. Metabolizmus olanzapínu sa môže fajčením indukovať. Odporúča sa ho klinicky sledovať a ak je to potrebné, zvážiť zvýšenie dávky olanzapínu. (pozri časť 4.5)

Pri prítomnosti viac ako jedného faktora, ktorý môže spomaľovať metabolizmus (ženské pohlavie, vyšší vek, nefajčenie) sa má zvážiť zníženie počiatočnej dávky. Zvyšovanie dávky u týchto osôb, ak je indikované, musí byť opatrné.

(Pozri časti 4.5 a 5.2)

Pediatrická populácia

Olanzapín sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. Vyšší stupeň prírastku na hmotnosti, zmien lipidov a prolaktínu boli hlásené v krátkodobých štúdiách u dospievajúcich pacientov v porovnaní so štúdiami s dospelými pacientmi (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pacienti so známym rizikom glaukómu s úzkym uhlom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas antipsychotickej liečby môže trvať niekoľko dní až týždňov, kým dôjde k zlepšeniu klinického stavu pacienta. V tomto období musia byť pacienti podrobení starostlivej kontrole.

Psychóza súvisiaca s demenciou a/alebo poruchy správania

Olanzapín sa neodporúča používať u pacientov s psychózou a/alebo s poruchami správania súvisiacimi s demenciou z dôvodu zvýšenej mortality a rizika cerebrovaskulárnych príhod. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách (trvanie 6-12 týždňov) u starších pacientov (priemerný vek 78 rokov) s psychózou súvisiacou s demenciou a/alebo poruchami správania bola u pacientov liečených olanzapínom 2-násobná incidencia úmrtia v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo (3,5% vs. 1,5%). Vyššia incidencia úmrtia nesúvisela s dávkou olanzapínu (priemerná denná dávka 4,4 mg) alebo s dĺžkou liečby. Rizikové faktory, ktoré sa môžu podieľať na zvýšenej mortalite u tejto skupiny pacientov, sú vek nad 65 rokov, dysfágia, sedácia, malnutícia a dehydratácia, pľúcne ochorenia (napr. pneumónia s alebo bez aspirácie) alebo súčasné užívanie benzodiazepínov. Vyššia incidencia úmrtia u pacientov liečených olanzapínom v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo bola však od týchto rizikových faktorov nezávislá.

V rovnakých klinických štúdiách boli hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce príhody (CVAE napr. mozgová porážka, tranzitórny ischemický atak), vrátane úmrtí. U pacientov liečených olanzapínom bol v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo 3-násobný nárast CVAE (1,3% vs. 0,4%). U všetkých pacientov liečených olanzapínom alebo placebom, u ktorých sa vyskytla cerebrovaskulárna príhoda, boli už predtým prítomné rizikové faktory. Vek > 75 rokov a vaskulárna/zmiešaná demencia boli zistené ako rizikové faktory pre CVAE v súvislosti s liečbou olanzapínom. Účinnosť olanzapínu v týchto štúdiách nebola stanovená.

Parkinsonova choroba

Neodporúča sa použitie olanzapínu na liečbu psychózy súvisiacej s podávaním dopamínového agonistu u pacientov s Parkinsonovou chorobou. V klinických štúdiách boli veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placebo zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie (pozri časť 4.8), pričom olanzapín nebol v liečení psychotických príznakov účinnejší ako placebo. V týchto štúdiách museli mať pacienti na začiatku štúdie stabilnú najnižšiu účinnú dávku antiparkinsonika (dopamínový agonista) a rovnaké antiparkinsonikum im bolo podávané v rovnakej dávke po celú zostávajúcu dobu štúdie. Počiatočná dávka olanzapínu bola 2,5 mg/deň a podľa uváženia vyšetrujúceho lekára bola titrovaná do maximálnej dávky 15 mg/deň.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý sa objavil v súvislosti s podávaním antipsychotík. Zriedkavé prípady označené ako NMS sa rovnako vyskytli v súvislosti s olanzapínom. Klinické prejavy NMS sú hyperpyrexia, svalová rigidita, zmenený duševný stav a príznaky autonómnej instability (nepravidelný pulz alebo tlak krvi, tachykardia, potenie a srdcová dysrytmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatínfosfokinázy, myoglobinúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Ak sa u pacienta vyvinú znaky a príznaky, ktoré naznačujú prítomnosť NMS, alebo ak má vysokú horúčku nevysvetleného pôvodu bez ďalších klinických známk NMS, musia sa vysadiť všetky antipsychotiká vrátane olanzapínu.

Hyperglykémia a diabetes

Menej často bola hlásená hyperglykémia a/alebo exacerbácia preexistujúceho diabetu, príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, v niekoľkých prípadoch vedúcou aj k úmrtiam pacientov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch tomu predchádzalo zvýšenie telesnej hmotnosti, čo mohlo byť predispozičným faktorom. Odporúča sa príslušné klinické monitorovanie s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. meranie hladiny krvnej glukózy na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane ZYPREXY by mali byť sledované príznaky a symptómy hyperglykémie (akými sú napríklad polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom a pacienti s rizikovými faktormi pre vývoj diabetu by mali byť pravidelne sledovaní kvôli možnému zhoršovaniu sa glukózovej regulácie. Hmotnosť sa má sledovať pravidelne, napr. na začiatku, po 4, 8 a 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každého štvrtého roka.

Zmeny lipidov

Nežiaduce zmeny lipidov sa pozorovali u pacientov liečených olanzapínom v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Zmeny lipidov sa majú liečiť tak, ako je to klinicky vhodné, najmä u pacientov s dyslipidémiou a u pacientov s rizikovými faktormi pre vývoj porúch lipidového spektra. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane ZYPREXY by mali byť pravidelne sledované lipidy s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Anticholinergický účinok

Aj keď olanzapín *in vitro* prejavil anticholinergický účinok, skúsenosti z klinických štúdií odhalili nízky výskyt s tým súvisiacich príhod. Keďže sú však klinické skúsenosti s podávaním olanzapínu pacientom s inými súbežnými ochoreniami obmedzené, pri predpisovaní pacientom s hypertrofiou prostaty alebo paralytickým ileom a podobnými stavmi sa odporúča postupovať opatrne.

Funkcia pečene

Často, najmä na začiatku liečby, bolo pozorované prechodné asymptomatické zvýšenie hladiny pečeňových aminotransferáz ALT (alanín transferáza) a AST (aspartát transferáza). Zvýšená opatnosť a následné sledovanie sú potrebné u pacientov so zvýšenými hodnotami ALT a/alebo AST, u pacientov so znakmi a príznakmi poškodenia pečene, u pacientov s preexistujúcimi stavmi spojenými s obmedzenou funkčnou rezervou pečene a u pacientov liečených potenciálne hepatotoxickými liekmi. Ak sa u pacientov diagnostikuje hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia pečene), musí sa liečba olanzapínom ukončiť.

Neutropénia

Opatnosť je potrebná u pacientov so zníženým počtom leukocytov a/alebo neutrofilov z akéhokoľvek dôvodu, u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu, u pacientov s anamnézou liekmi navodeného útlmu/toxicity kostnej drene alebo útlmom kostnej drene spôsobeným súbežným ochorením, radiačnou terapiou alebo chemoterapiou a u pacientov s hypereozinofíliou alebo s myeloproliferatívnou chorobou. Neutropénia bola často hlásená pri súbežnom užívaní olanzapínu a valproátu (pozri časť 4.8).

Ukončenie liečby

Pri náhlom ukončení liečby olanzapínom boli zriedkavo ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$) hlásené akútne príznaky ako potenie, nespavosť, tras, úzkosť, nevoľnosť alebo vracanie.

QT interval

V klinických štúdiách bolo u pacientov liečených olanzapínom klinicky významné predĺženie QTc intervalu (korekcia QT podľa Fridericii [QTcF] ≥ 500 milisekúnd [msec] kedykoľvek po vstupnom vyšetrení u pacientov so vstupnou hodnotou QTcF < 500 msec) menej časté (0,1% až 1%), bez významných rozdielov v sprievodných kardiálnych príhodách v porovnaní s placebom. Je však potrebná opatrnosť, ak sa olanzapín predpisuje s liekom predlžujúcim QTc interval, najmä u starších pacientov, u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT, s kongestívnou srdcovou nedostatočnosťou, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

Tromboembólia

Časová súvislosť liečby olanzapínom a venózne tromboembólie (VTE) bola hlásená menej často ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$). Príčinná súvislosť medzi výskytom venózne tromboembólie a liečbou olanzapínom nebola stanovená. Napriek tomu, keďže sú u pacientov so schizofréniou často prítomné získané rizikové faktory venózne tromboembólie, je nutné brať do úvahy všetky možné rizikové faktory VTE, napr. imobilizácia pacientov, a vykonať preventívne opatrenia.

Celkový účinok na CNS

Vzhľadom na primárny účinok olanzapínu na CNS je potrebná opatrnosť pri súbežnom užívaní s inými centrálnymi pôsobiacimi liekmi či alkoholom. Pretože pôsobí *in vitro* ako dopamínový antagonist, môže olanzapín antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

Záchvaty

Olanzapín sa má používať opatrne u pacientov so záchvatmi v anamnéze alebo u tých, ktorí sú vystavení faktorom, ktoré môžu znižovať záchvatový prah. U pacientov liečených olanzapínom boli záchvaty hlásené menej často. Vo väčšine týchto prípadov boli v anamnéze prítomné záchvaty alebo iné rizikové faktory.

Tardívna dyskinéza

V ročných alebo kratších porovnávacích štúdiách bol olanzapín štatisticky významne menej často spojený so vznikom dyskinézy vyvolanej liečbou. Napriek tomu riziko tardívnej dyskinézy pri dlhodobom užívaní narastá, a preto, ak sa u pacienta, ktorý je liečený olanzapínom, objavia znaky alebo príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť zníženie dávky alebo vysadenie liečby. Tieto príznaky sa môžu prechodne zhoršiť alebo aj objaviť po prerušení liečby.

Posturálna hypotenzia

V klinických štúdiách olanzapínu sa zriedka u starších pacientov pozorovala posturálna hypotenzia. U pacientov starších ako 65 rokov sa odporúča pravidelne merať krvný tlak.

Náhla srdcová smrť

V postmarketingovom sledovaní olanzapínu boli nahlásené prípady náhle srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom. V retrospektívnej observačnej kohortnej štúdii bolo riziko predpokladanej náhle srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom približne dvojnásobné oproti pacientom, ktorí neužívali antipsychotiká. V danej štúdii bolo riziko pri použití olanzapínu porovnateľné s rizikom použitia atypických antipsychotík spojených do jednej analýzy.

Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospievajúcich. Štúdie s pacientami vo veku 13-17 rokov preukázali rozličné nežiaduce reakcie, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti, zmien metabolických parametrov a zvýšenia hladín prolaktínu (pozri časti 4.8 a 5.1).

Laktóza

Tablety ZYPREXA obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, Lappovej deficiencie laktázy alebo malabsorpcie glukózo-galaktózy nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie ovplyvňujúce olanzapín

Vzhľadom na fakt, že olanzapín je metabolizovaný izoenzýmom CYP1A2, látky, ktoré špecificky indukujú alebo inhibujú tento izoenzým, môžu ovplyvniť farmakokinetiku olanzapínu.

Indukcia CYP1A2

Fajčenie a karbamazepín môžu indukovať metabolizmus olanzapínu, čo môže následne viesť ku zníženiu koncentrácie olanzapínu. Pozorovali sa zanedbateľné, prípadne len mierne zvýšené hodnoty klírensu olanzapínu. Hoci klinický dopad je pravdepodobne minimálny, odporúča sa klinické monitorovanie a v nevyhnutných prípadoch je možné zvážiť zvýšenie dávok olanzapínu (pozri časť 4.2).

Inhibícia CYP1A2

Preukázalo sa, že fluvoxamín, špecifický inhibitor CYP1A2, významne spomaľuje metabolizmus olanzapínu. Priemerné zvýšenie maximálnej koncentrácie (C_{max}) olanzapínu fluvoxamínom bolo 54% u žien nefajčiarok a 77% u mužov fajčiarov. Priemerné zvýšenie plochy pod krivkou koncentrácie (AUC) olanzapínu bolo 52% u žien nefajčiarok a 108% u mužov fajčiarov. U pacientov užívajúcich fluvoxamín, prípadne iný inhibitor CYP1A2, ako napr. ciprofloxacín, sa má zvážiť zníženie počiatočnej dávky olanzapínu. Pri zahájení liečby inhibítorom CYP1A2 sa má zvážiť zníženie dávok olanzapínu.

Zníženie biologickej dostupnosti

Aktívne uhlie znižuje biologickú dostupnosť olanzapínu po perorálnom podaní o 50 až 60%, preto sa má užívať minimálne 2 hodiny pred, resp. po podaní olanzapínu.

Fluoxetín (inhibitor CYP2D6), jednorazové dávky antacida (s obsahom hliníka, horčička) alebo cimetidín, nemali signifikantný vplyv na farmakokinetiku olanzapínu.

Možné ovplyvnenie účinku iných liekov olanzapínom

Olanzapín môže antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

Olanzapín *in vitro* neinhibuje hlavné izoenzýmy CYP450 (napr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočakávajú sa preto žiadne osobitné interakcie, čo dokazujú aj *in vivo* štúdie, ktoré nepreukázali inhibíciu metabolizmu nasledovných aktívnych látok: tricyklických antidepresív (reprezentujúcich prevažne CYP2D6 cestu metabolizácie), warfarínu (CYP2C9), teofylínu (CYP1A2) alebo diazepamu (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapín nevykazoval žiadnu interakciu so súbežne podávaným lítiom alebo biperidenom.

Monitorovanie terapeutických plazmatických hladín valproátu neukázalo, že by pri zahájení prídavnej medikácie olanzapínom bola požadovaná úprava dávkovania valproátu.

Všeobecná CNS aktivita

Opatrnosť je potrebná u pacientov konzumujúcich alkohol alebo užívajúcich lieky, ktoré môžu spôsobiť depresiu centrálného nervového systému.

Súbežné užívanie olanzapínu s antiparkinsonikami u pacientov s Parkinsonovou chorobou a demenciou sa neodporúča (pozri časť 4.4).

QTc interval

Opatrnosť je potrebná, ak sa olanzapín podáva súbežne s liekmi, ktoré predlžujú QTc interval (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa nevykonali žiadne primerané a dobre kontrolované štúdie. Pacientky musia byť poučené o nutnosti informovania svojich lekárov vtedy, ak počas liečby olanzapínom otehotnejú alebo plánujú tehotenstvo. Avšak, vzhľadom na obmedzené skúsenosti u človeka sa má olanzapín podávať počas gravidity len vtedy, ak jeho potenciálny prínos pre matku prevýši možné riziko pre plod.

Novorodenci, ktorí boli vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane olanzapínu) počas tretieho trimestra gravidity matky sú vystavení riziku vedľajších reakcií vrátane extrapyramidálnych príznakov a/alebo príznakov z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania od pôrodu. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch dojčenia. Novorodenci majú byť preto dôsledne sledovaní.

Laktácia

V štúdií sa u zdravých dojčiacich žien olanzapín vylučoval do materského mlieka. Priemerná expozícia dieťaťa (mg/kg) v rovnovážnom stave bola odhadnutá na 1,8% z dávky olanzapínu podanej matke (mg/kg). Pacientky je potrebné poučiť o tom, že počas liečby olanzapínom nesmú dojčiť svoje dieťa.

Fertilita

Účinky na fertilitu nie sú známe (pozri časť 5.3 s predklinickými informáciami)

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nakoľko olanzapín môže spôsobiť ospalosť a závraty, pacienti musia byť opatrní pri obsluhu strojov, vrátane vedenia motorových vozidiel.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelí

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (pozorované u $\geq 1\%$ pacientov) spojené s užívaním olanzapínu v klinických štúdiách boli ospalosť, nárast telesnej hmotnosti, eozinofília, zvýšenie hladiny prolaktínu, cholesterolu, glukózy a triglyceridov (pozri časť 4.4), glukozúria, zvýšená chuť do jedla, závrat, akatázia, parkinsonizmus, leukopénia a neutropénia (pozri časť 4.4), dyskinéza, ortostatická hypotenzia, anticholinergné účinky, prechodné asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (pozri časť 4.4), vyrážka, asténia, únava, horúčka, artralgia, zvýšená hladina alkalického fosfatázy, vysoká hladina gama glutamyltransferázy, vysoká hladina kyseliny močovej, vysoká hladina kreatín-fosfokinázy a edém.

Tabuľka nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie a laboratórne vyšetrenia získané zo spontánnych hlásení a z klinických štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
	Eozinofília Leukopénia ¹⁰ Neutropénia ¹⁰		Trombocytopénia ¹¹	
Poruchy imunitného systému				
		Hypersenzitivita ¹¹		
Poruchy metabolizmu a výživy				
Zvýšenie telesnej hmotnosti ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridov ^{2,5} Glukozúria Zvýšená chuť do jedla	Vznik alebo exacerbácia diabetu príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.4) ¹¹	Hypotermia ¹²	
Poruchy nervového systému				
Ospalosť	Závrat Akatázia ⁶ Parkinsonizmus ⁶ Dyskinéza ⁶	Záchvaty, pričom väčšinou bol hlásený ich výskyt v anamnéze alebo rizikové faktory pre ich vznik ¹¹ Dystónia (vrátane kruhových pohybov očných gúľ) ¹¹ Tardívna dyskinéza ¹¹ Amnézia ⁹ Dyzartria Zajakávanie ¹¹ Syndróm nepokojných nôh ¹¹	Neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4) ¹² Symptómy z vysadenia ^{7, 12}	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
		Bradykardia Predĺženie QT _c (pozri časť 4.4)	Ventrikulárna tachykardia/fibrilácia, náhle úmrtie (pozri časť 4.4) ¹¹	
Cievne poruchy				
Ortostatická hypotenzia ¹⁰		Tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbokkej žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
		Epistaxa ⁹		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
	Mierne, prechodné anticholinergné účinky vrátane zápchy a sucha v ústach	Abdominálna distenzia ⁹ Hypersekrécia slinných žliaz ¹¹	Pankreatitída ¹¹	
Poruchy pečene a žľových ciest				
	Prechodné, asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT, AST), hlavne na začiatku liečby (pozri časť 4.4)		Hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia) ¹¹	
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
	Vyrážka	Fotosenzitívna reakcia Alopécia		
				Liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
	Artralgia ⁹		Rabdomyolýza ¹¹	
Poruchy obličiek a močovej sústavy				
		Inkontinencia moču, retencia moču Oneskorené močenie ¹¹		
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období				
				Novorodenecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
	Erektálna dysfunkcia u mužov Znížené libido u mužov a žien	Amenorea Zväčšenie prsníkov Galaktorea u žien Gynekomastia / zväčšenie prsníkov u mužov	Priapizmus ¹²	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Asténia Únava Edém Horúčka ¹⁰			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Zvýšené hladiny prolaktínu ⁸	Zvýšená hladina alkalického fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatín-fosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gama	Zvýšený celkový bilirubín		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
	glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močovej ¹⁰			

¹ Klinicky významný nárast telesnej hmotnosti sa pozoroval vo všetkých kategóriách východiskovej hodnoty indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index - BMI). Po krátkodobej liečbe (medián trvania 47 dní) bol nárast telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ pôvodnej telesnej hmotnosti veľmi častý (22,2 %), $\geq 15\%$ častý (4,2 %) a $\geq 25\%$ menej častý (0,8 %). Zvýšenie telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ a $\geq 25\%$ pôvodnej telesnej hmotnosti bolo veľmi časté (64,4 %, 31,7 % a 12,3 %) u pacientov s dlhodobou expozíciou (minimálne 48 týždňov).

² Priemerné zvýšenia lipidových hodnôt nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) boli vyššie u pacientov bez predtým dokázanej lipidovej dysregulácie.

³ Pozorované pri normálnych hladinách nalačno na začiatku ($< 5,17$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ($\geq 6,2$ mmol/l). Zmeny celkového cholesterolu nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) na hodnotu vysokú ($\geq 6,2$ mmol/l) boli veľmi časté.

⁴ Pozorované pri normálnych východiskových hladinách nalačno ($< 5,56$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú (≥ 7 mmol/l). Zmeny glukózy nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) na hodnotu vysokú (≥ 7 mmol/l) boli veľmi časté.

⁵ Pozorované pri normálnych hladinách nalačno na začiatku ($< 1,69$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmeny triglyceridov nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) na hodnotu vysokú ($\geq 2,26$ mmol/l) boli veľmi časté.

⁶ V klinických štúdiách bol výskyt parkinsonizmu a dystónie u pacientov liečených olanzapínom početne vyšší, ale štatisticky sa významne nelíšil od placeba. U pacientov užívajúcich olanzapín bola, v porovnaní s titrovanými dávkami haloperidolu, menšia incidencia parkinsonizmu, akatízie a dystónie. Vzhľadom na nedostatok podrobných informácií o akútnych a neskorých extrapyramídových príznakoch v osobnej anamnéze, nie je možné v súčasnosti dospieť k záveru, či olanzapín spôsobuje menej často tardívne dyskinézy a/alebo ďalšie neskoré extrapyramídové syndrómy.

⁷ Akútne symptómy, ako sú potenie, nespavosť, tremor, úzkosť, nauzea a vracanie, boli hlásené po náhlom skončení liečby olanzapínom.

⁸ V klinických štúdiách trvajúcich do 12 týždňov prekročili koncentrácie plazmatického prolaktínu hornú hranicu normálneho rozmedzia u približne 30 % pacientov liečených olanzapínom s normálnou počiatočnou hladinou prolaktínu. U väčšiny týchto pacientov boli zvýšenia väčšinou mierne a ostali pod dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia.

⁹ Nežiaduca príhoda, pozorovaná v klinických skúšaníach v Integrovannej olanzapínovej databáze.

¹⁰ Vyhodnotené na základe nameraných hodnôt z klinických skúšaní v Integrovannej olanzapínovej databáze.

¹¹ Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánnych post-marketingových hlásení, s frekvenciou určenou pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.

¹² Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánnych post-marketingových hlásení, s frekvenciou odhadnutou pri hornom limite 95 % intervalu spoľahlivosti pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.

Dlhodobá expozícia (aspoň 48 týždňov)

Pomer pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce, klinicky významné zmeny týkajúce sa hmotnostného prírastku, glukózy, celkového/LDL/HDL cholesterolu alebo triglyceridov sa časom zvýšil. U dospelých pacientov, ktorí absolvovali 9-12 mesačnú terapiu, sa rýchlosť zvýšenia priemernej hladiny krvnej glukózy spomalila približne po 6 mesiacoch.

Ďalšie informácie o zvláštnych populáciách

V klinických štúdiách u starších pacientov s demenciou bola pri liečbe olanzapínom v porovnaní s placebom vyššia incidencia úmrtí a cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4). Veľmi časté nežiaduce reakcie pri užívaní olanzapínu u tejto skupiny pacientov boli abnormálna chôdza a pády. Často boli pozorované pneumónia, zvýšená telesná teplota, letargia, erytém, zrakové halucinácie a inkontinencia moču.

V klinických štúdiách u pacientov s liekmi vyvolanou psychózou (dopamínovým agonistom) súvisiacou s Parkinsonovou chorobou, boli veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placeba zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie.

V jednej klinickej štúdiu u pacientov v manickej fáze bipolárnej poruchy bola pri liečbe valproátom v kombinácii s olanzapínom incidencia neutropénie 4,1%; potenciálne prispievajúcim faktorom by mohli byť vysoké plazmatické hladiny valproátu. Súbežné podanie olanzapínu s lítiom alebo valproátom viedlo ku zvýšeniu výskytu ($\geq 10\%$) tremoru, suchosti v ústach, zvýšenej chuti do jedla a k nárastu telesnej hmotnosti. Často boli zaznamenané aj poruchy reči. Počas liečby olanzapínom v kombinácii s lítiom alebo divalproexom došlo v akútnej fáze liečby (do 6 týždňov) k nárastu telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ v porovnaní s počiatočnou hodnotou u 17,4% pacientov. Dlhodobá liečba olanzapínom (do 12 mesiacov) na prevenciu rekurencie u pacientov s bipolárnou poruchou bola spojená so zvýšením telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ v porovnaní s počiatočnou hodnotou u 39,9% pacientov.

Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospelých pacientov do 18 rokov. Hoci sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie porovnávajúce dospelých pacientov s dospelými, údaje získané zo štúdií s dospelými pacientmi boli porovnané s údajmi získanými zo štúdií s dospelými pacientmi.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou u dospelých pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) ako u dospelých pacientov alebo nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené len počas krátkodobých klinických štúdií u dospelých pacientov. Zdá sa, že klinicky významný prírastok na hmotnosť ($\geq 7\%$) sa vyskytuje častejšie u dospelých v porovnaní s dospelými pri porovnateľných expozíciách. Výška hmotnostného prírastku a pomer adolescentných pacientov, u ktorých bol klinicky významný hmotnostný prírastok, bol vyšší pri dlhodobej expozícii (aspoň 24 týždňov) ako pri krátkodobej expozícii.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

<p>Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Hmotnostný prírastok¹³, zvýšená hladina triglyceridov¹⁴, zvýšená chuť do jedla. Časté: Zvýšená hladina cholesterolu¹⁵</p>
<p>Poruchy nervového systému Veľmi časté: Útlm (vrátane: hypersomnie, letargie, somnolencie).</p>
<p>Gastrointestinálne poruchy Časté: Suchosť v ústach.</p>
<p>Poruchy pečene a žľových ciest Veľmi časté: Zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT/AST; pozri časť 4.4).</p>
<p>Vyšetrenia Veľmi časté: Zníženie celkového bilirubínu, zvýšenie GMT, zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu¹⁶.</p>

¹³ Po krátkodobej liečbe (medián trvania 22 dní) sa nárast hmotnosti o $\geq 7\%$ v porovnaní s počiatočnou telesnou hmotnosťou (kg) vyskytoval veľmi často (40,6%), o $\geq 15\%$ v porovnaní s počiatočnou telesnou hmotnosťou často (7,1%) a $\geq 25\%$ často (2,5%). Pri dlhodobej expozícii (aspoň 24 týždňov) 89,4% pribralo $\geq 7\%$, 55,3% pribralo $\geq 15\%$ a 29,1% pribralo $\geq 25\%$ pôvodnej telesnej hmotnosti.

¹⁴ Pozorované pri normálnych počiatočných hladinách nalačno ($< 1,016$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na $\geq 1,467$ mmol/l a zmeny triglyceridov nalačno z hraničnej počiatočnej hodnoty ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) na $\geq 1,467$ mmol/l.

¹⁵ Zmeny hladín celkového cholesterolu nalačno z normálnej počiatočnej hodnoty ($< 4,39$ mmol/l) na $\geq 5,17$ mmol/l sa vyskytovali často. Zmeny hladín celkového cholesterolu nalačno z hraničnej počiatočnej hodnoty ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) na $\geq 5,17$ mmol/l sa vyskytovali veľmi často.

¹⁶ Zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu bolo hlásené u 47,4% dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a symptómy

Medzi veľmi časté príznaky predávkovania (výskyt $> 10\%$) patrí tachykardia, agitácia/agresivita, dyzartria, rôzne extrapyramídové príznaky a nižší stupeň vedomia od útlmu až po kómu.

K ďalším zdravotne významným dôsledkom predávkovania patria delírium, kŕče, kóma, možný neuroleptický malígny syndróm, útlm dýchania, aspirácia, hypertenzia alebo hypotenzia, srdcová arytmia ($< 2\%$ prípadov predávkovania) a zástava dýchania a činnosti srdca. Smrteľné prípady sa vyskytli už po akútnom predávkovaní dávkou 450 mg, ale takisto bolo popísané prežitie po akútnom predávkovaní dávkou približne 2 g perorálneho olanzapínu.

Liečba

Pre olanzapín neexistuje žiadne špecifické antidotum. Neodporúča sa vyvolávanie vracania. Môžu byť indikované štandardné postupy používané pri liečbe predávkovania (tj. výplach žalúdka, podanie aktívneho uhlia). Ukázalo sa, že súbežné podanie aktívneho uhlia znižuje biologickú dostupnosť olanzapínu po perorálnom podaní o 50-60%.

Podľa klinického stavu je potrebné zahájiť symptomatickú liečbu a monitorovanie vitálnych funkcií, vrátane liečby hypotenzie, cirkulačného šoku a podpory respiračných funkcií. Nepoužívajte adrenalín, dopamín či iné sympatomimetiká s agonistickou aktivitou na β -receptoroch, keďže beta stimulácia môže viesť ku zhoršeniu hypotenzie. Monitorovanie kardiovaskulárnych parametrov je nevyhnutné kvôli diagnostike možných porúch srdcového rytmu. Pacient má byť až do zotavenia pod stálou lekárskou kontrolou a majú byť sledované aj jeho vitálne funkcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptiká, diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxepíny, ATC kód: N05A H03.

Farmakodynamické účinky

Olanzapín je antipsychotická, antimanicá a náladu stabilizujúca látka, ktorá vykazuje široký profil farmakologických účinkov na viaceré receptorové systémy.

V predklinických štúdiách preukázal olanzapín afinitu k radu receptorov (K_i ; < 100 nM) - k serotonínovým 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamínovým D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinergickým muskarínovým M₁-M₅; α_1 -adrenergickým; a histamínovým H₁ receptorom. Behaviorálne štúdie na zvieratách preukázali antagonistické pôsobenie olanzapínu na 5HT, dopamínové a cholinergické receptory, čo je v súlade s väzbovým profilom látky. Olanzapín vykazoval *in vitro* väčšiu afinitu k serotonínovým 5HT₂ receptorom než k dopamínovým D₂ a vyššiu 5HT₂ ako D₂ aktivitu na *in vivo* modeloch. Elektrofyziológické štúdie ukázali, že olanzapín selektívne znižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergických neurónov bez výraznejšej interakcie so striatálnymi (A9) dráhami ovládajúcimi motoriku. Olanzapín znižoval podmienenú reakciu úniku, čo je test na zistenie antipsychotického účinku, v dávkach, ktoré ešte nevyvolávajú katalepsiú, účinok naznačujúci motorické vedľajšie účinky. Na rozdiel od niektorých iných antipsychotík, olanzapín zvyšuje reaktivitu v „anxiolytickom“ teste.

V štúdií s jednorazovou perorálnou dávkou (10 mg) a sledovaním pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) u zdravých dobrovoľníkov obsadzoval olanzapín viac 5HT_{2A} receptory ako dopamínové D₂ receptory. Navyše, v zobrazovacej štúdií SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) bola miera obsadzovania D₂ receptorov u schizofrenických pacientov odpovedajúcich na olanzapín nižšia ako u pacientov odpovedajúcich na iné antipsychotiká a risperidón, zatiaľ čo u pacientov odpovedajúcich na klozapín bola porovnateľná.

Klinická účinnosť

V dvoch z dvoch placebo kontrolovaných a dvoch z troch porovnávacích kontrolovaných štúdií s viac ako 2 900 schizofrenickými pacientami s pozitívnymi i negatívnymi symptómami vykázal olanzapín štatisticky významne väčšie zlepšenie ako u negatívnych, tak aj u pozitívnych symptómov.

V medzinárodnej, dvojito zaslepanej, porovnávacjej štúdií zahŕňajúcej 1 481 pacientov so schizofréniou, schizoafektívnymi a príbuznými poruchami a s rôznymi stupňami pridružených depresívnych symptómov (priemerné východiskové skóre 16,6 škály MADRS /the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale/) preukázala prospektívna sekundárna analýza zmenu skóre od východiskovej po konečnú hodnotu štatisticky významné zlepšenie ($p=0,001$) v prospech olanzapínu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy preukázal olanzapín v znížení manických symptómov za 3 týždne vyššiu účinnosť ako placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapín taktiež preukázal porovnateľnú účinnosť s haloperidolom v zmysle podielu pacientov v symptomatickej remisii mánie a depresie po 6 a 12 týždňoch. V štúdií kombinovanej terapie u pacientov liečených lítiom alebo valproátom po dobu minimálne 2 týždne viedlo pridanie olanzapínu v dávke 10 mg (v kombinácii s lítiom alebo valproátom) ku väčšej redukcii symptómov mánie ako tomu bolo pri liečbe lítiom alebo valproátom v rámci monoterapie za 6 týždňov.

V 12-mesačnej štúdií prevencie rekurencie u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri liečbe olanzapínom a boli potom randomizovaní na užívanie olanzapínu alebo placebo, preukázal olanzapín voči placebo v primárnom koncovom bode rekurencie bipolárnej poruchy štatisticky

významnú nadradenosť. Olanzapín taktiež vykázal v porovnaní s placebom štatisticky významnú výhodu buď z hľadiska prevencie rekurencie mánie alebo prevencie rekurencie depresie.

V druhej 12-mesačnej štúdií prevencie rekurencie u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri liečbe kombináciou olanzapínu a lítia a boli potom randomizovaní na užívanie samotného olanzapínu alebo lítia, nebol olanzapín v primárnom koncovom bode rekurencie bipolárnej poruchy štatisticky podradený voči lítium (olanzapín 30,0%, lítium 38,3%; $p = 0,055$).

V 18-mesačnej štúdií s kombinovanou terapiou u pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou, ktorí boli stabilizovaní pri liečbe olanzapínom spolu so stabilizátorom nálady (lítium alebo valproát), nebola dlhodobá kombinovaná terapia olanzapínom spolu s lítium alebo valproátom štatisticky významne superiorná voči liečbe samotným lítium alebo valproátom v predĺžení doby do rekurencie bipolárnej poruchy definovanej podľa syndrémových (diagnostických) kritérií.

Pediatrická populácia

Kontrolované údaje o účinnosti s dospievajúcimi (vo veku 13 až 17 rokov) sú obmedzené na krátkodobé štúdie pri liečbe schizofrénie (6 týždňov) a mánie v súvislosti s bipolárnou poruchou typu I (3 týždne), ktoré zahŕňali menej ako 200 dospievajúcich. Olanzapín sa podával vo flexibilnej dávke od 2,5 mg až do 20 mg denne. Počas liečby olanzapínom sa zvýšila hmotnosť u dospievajúcich podstatne viac ako u dospelých. Rozsah zmien celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridov a prolaktínu nalačno (pozri časť 4.4 a 4.8) bol väčší u dospievajúcich ako u dospelých. Nie sú k dispozícii kontrolované údaje o pretrvávaní účinku ani údaje o dlhodobej bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Informácie o dlhodobej bezpečnosti sú primárne obmedzené na otvorené nekontrolované údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Olanzapín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva a dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie za 5 až 8 hodín. Vstrebávanie nie je ovplyvnené jedlom. Absolútna perorálna biologická dostupnosť vo vzťahu k intravenóznemu podaniu nebola stanovená.

Distribúcia

Pri plazmatickej koncentrácii 7 až približne 1 000 ng/ml sa olanzapín viaže približne z 93 % na plazmatické bielkoviny, predovšetkým na albumín a α 1-kyslý-glykoproteín.

Biotransformácia

Olanzapín sa metabolizuje v pečeni konjugáciou a oxidáciou. Hlavným metabolitom v obehu je 10-N-glukuronid, ktorý neprestupuje hematoencefalickou bariérou. Cytochrómy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 prispievajú k tvorbe metabolitov N-desmetylu a 2-hydroxymetylu, vykazujúcich *in vivo* významne nižšiu farmakologickú aktivitu ako olanzapín v štúdiách na zvieratách. Prevažná časť farmakologickej aktivity je spôsobená pôvodným olanzapínom.

Eliminácia

Po perorálnom podaní, priemerný terminálny polčas vylučovania olanzapínu sa u zdravých jedincov líšil podľa veku a pohlavia.

U zdravých starších jedincov (nad 65 rokov) sa v porovnaní s mladšími jedincami priemerný polčas vylučovania predĺžil (51,8 oproti 33,8 hod) a klírens sa znížil (17,5 oproti 18,2 l/hod).

Farmakokinetické odchýlky pozorované u starších jedincov sú v medziach odchýlok mladších jedincov. U 44 schizofrenických pacientov starších ako 65 rokov sa pri dávkach 5-20 mg/deň nepozoroval zvýšený výskyt nežiaducich účinkov.

Priemerný polčas vylučovania u žien sa oproti mužom predĺžil (36,7 oproti 32,3 hod) a klírens sa znížil (18,9 oproti 27,3 l/hod). Napriek tomu vykazoval olanzapín (5-20 mg) porovnateľný bezpečnostný profil tak u žien ($n=467$) ako aj u mužov ($n=869$).

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu <10 ml/min) v porovnaní so zdravými jedincami nespôsobovala významný rozdiel priemerného polčasu eliminácie (37,7 oproti 32,4 hod) alebo klírensu (21,2 oproti 25,0 l/hod). Štúdia rovnováhy ukázala, že približne 57% olanzapínu označeného rádioaktívnym izotopom sa vylučuje do moča vo forme metabolitov.

Porucha funkcie pečene

Malá štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene u 6 jedincov s klinicky významnou cirhózou (Childova Pughova klasifikácia A (n = 5) a B (n = 1)) preukázala malý vplyv na farmakokinetiku perorálne podávaného olanzapínu (2,5 - 7,5 mg jednorazová dávka): pacienti s miernou až stredne závažnou hepatálnou dysfunkciou mali mierne zvýšený systémový klírens a rýchlejší polčas eliminácie v porovnaní s osobami bez hepatálnej dysfunkcie (n = 3). Medzi jedincami s cirhózou bolo viac fajčiarov (4/6; 67 %) ako medzi jedincami bez hepatálnej dysfunkcie (0/3; 0 %).

Fajčenie

U nefajčiarov oproti fajčiarom (ženy i muži) sa priemerný polčas vylučovania predĺžil (38,6 oproti 30,4 hod) a klírens znížil (18,6 oproti 27,7 l/hod).

Plazmatický klírens olanzapínu je nižší u starších ako u mladších jedincov, u žien ako u mužov a u nefajčiarov oproti fajčiarom. Avšak závažnosť vplyvu veku, pohlavia alebo fajčenia na klírens a polčas vylučovania olanzapínu sú malé v porovnaní s celkovou variabilitou medzi jednotlivcami.

V klinickej štúdii neboli žiadne rozdiely farmakokinetických parametrov medzi belochmi, Japoncami a Číňanmi.

Pediatrická populácia

Dospievajúci (vek 13 až 17 rokov): Farmakokinetika olanzapínu je podobná u dospievajúcich a dospelých. V klinických štúdiách bola priemerná expozícia olanzapínu približne o 27% vyššia u dospievajúcich. Demografické rozdiely medzi dospievajúcimi a dospelými zahŕňali nižšiu priemernú telesnú hmotnosť a menší počet fajčiarov medzi dospievajúcimi. Tieto faktory možno prispeli k vyššej priemernej expozícii pozorovanej u dospievajúcich.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita (po jednorazovom podaní)

Príznaky toxicity po perorálnom podaní hľadavcom obsahovali silnú neuroleptickú zložku: hypoaktivitu, kómu, tras, klonické kŕče, slinenie a pokles telesnej hmotnosti. Stredná letálna dávka u myší bola 210 mg/kg a u kryš 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorazovú dávku až do 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Medzi klinické príznaky patrilo útlm, ataxia, tras, zrýchlený pulz, sťažené dýchanie, mióza a anorexia. U opíc vyvolala jednorazová perorálna dávka do 100 mg/kg vyčerpanosť a vyššie dávky čiastočné bezvedomie.

Toxicita po opakovanom podaní

Medzi hlavné prejavy toxicity pozorované v 3-mesačnej štúdii u myší a 1-ročnej štúdii u potkanov a psov patrilo útlm CNS, anticholínergné účinky a ochorenia periférnej krvi. Na útlm CNS sa vyvinula tolerancia. Pri vysokých dávkach poklesli parametre rastu. Reverzibilné účinky spojené so zvýšenou hladinou prolaktínu u kryš zahŕňali pokles hmotnosti ovárií a uteru a morfológické zmeny vaginálneho epitelu a prsných žliaz.

Hematologická toxicita

U všetkých druhov boli pozorované účinky na hematologické ukazovatele, vrátane na dávke závislom poklese počtu leukocytov v krvi u myší a nešpecifickom poklese leukocytov v krvi u kryš; cytotoxický účinok na kostnú dreň sa však nedokázal. U niekoľkých psov, ktorým sa podávalo 8 alebo 10 mg/kg/deň (celková expozícia olanzapínu [AUC] je 12- až 15-krát vyššia než pri podaní dávky 12 mg človeku), sa vyvinula reverzibilná neutropénia, trombocytopenia alebo anémia. U psov s cytopéniou sa nepozorovali žiadne nepriaznivé účinky na progenitorové a proliferujúce bunky kostnej drene.

Reprodukčná toxicita

Olanzapín nemá žiadne teratogénne účinky. U samcov potkanov sa pozoroval pokles libida ako dôsledok sedácie. Estrálne cykly boli ovplyvnené dávkou 1,1 mg/kg (čo je 3-násobok maximálnej dávky u človeka) a reprodukčné parametre boli u potkanov ovplyvnené dávkou 3 mg/kg (čo je 9-násobok maximálnej dávky u človeka). U potomstva potkanov, ktorým sa podával olanzapín, sa pozorovalo oneskorenie fetálneho vývoja a prechodný pokles aktivity.

Mutagenita

Olanzapín nemal mutanogénne ani klastogénne účinky v žiadnom zo štandardných testov, vrátane testov bakteriálnych mutácií *in vivo* a *in vitro* testov na cicavcoch.

Karcinogenita

Na základe výsledkov štúdií na myšiach a potkanoch sa zistilo, že olanzapín nie je karcinogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tabliet

monohydrát laktózy
hyprolóza
krospovidón
mikrokryštalická celulóza
magnéziumstearát

Obal tabliet

ZYPREXA 2,5 mg , 5 mg, 7,5 mg a 10 mg obalené tablety

hypromelóza
farebná zmes biela (hypromelóza, oxid titaničitý E171, makrogol, polysorbát 80)
karnaubský vosk
potravínarský modrý atrament (šelak, bezvodý etanol, izopropylalkohol, butylalkohol, propylénglykol, hydroxid amónny, indigokarmín E132)

ZYPREXA 15 mg obalené tablety

hypromelóza
farebná zmes svetlo modrá (oxid titaničitý E171, monohydrát laktózy, hypromelóza, triacetín, indigokarmín (E132))
karnaubský vosk

ZYPREXA 20 mg obalené tablety

hypromelóza
farebná zmes ružová (oxid titaničitý E171, makrogol, monohydrát laktózy, hypromelóza, syntetický červený oxid železitý)
karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

ZYPREXA 2,5 mg obalené tablety

2 roky

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg a 20 mg obalené tablety

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové pretlačovacie pásy tvarované chladom po 28, 35, 56, 70 alebo 98 tabletoch v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. septembra 1996

Dátum posledného predĺženia: 12. septembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 10 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg olanzapínu. Po rozpustení každý mililiter roztoku obsahuje 5 mg olanzapínu.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.
Žltý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

ZYPREXA prášok na injekčný roztok je indikovaný na rýchle zvládnutie agitovanosti a porúch správania u pacientov so schizofréniou alebo manickou epizódou, u ktorých nie je vhodná perorálna liečba. Liečba ZYPREXOU prášok na injekčný roztok sa má ukončiť a má sa zahájiť liečba perorálnym olanzapínom, akonáhle to klinický stav umožní.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí

Na intramuskulárne použitie. Nepodávajte intravenózne ani subkutánne. ZYPREXA prášok na injekčný roztok je určená len na krátkodobú liečbu najviac počas troch nasledujúcich dní.

Maximálna denná dávka olanzapínu (vrátane ďalších liekových foriem olanzapínu) je 20 mg.

Odporúčaná počiatočná dávka injekcie olanzapínu je 10 mg podávaná vo forme jednorazovej intramuskulárnej injekcie. Je možné podať nižšiu dávku (5 mg alebo 7,5 mg) v závislosti od klinického stavu pacienta, ktorého zhodnotenie má zahŕňať aj už podané lieky pre akútnu ako aj pre udržiavaciu liečbu (pozri časť 4.4). Druhú injekciu v dávke 5-10 mg je možné podľa klinického stavu podať dve hodiny po prvej injekcii. Počas akejkoľvek 24-hodinovej periódy nemajú byť podané viac ako 3 injekcie a nemá byť prekročená maximálna denná dávka (vrátane ďalších liekových foriem) 20 mg olanzapínu.

ZYPREXA prášok na injekčný roztok sa riedi v súlade s odporúčaniami uvedenými v časti 6.6.

Ďalšie informácie o pokračujúcej liečbe perorálnym olanzapínom (v dennej dávke 5-20 mg) sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností ZYPREXY obalené tablety alebo ZYPREXY VELOTAB orodispergovateľné tablety.

Osobitné skupiny

Starší

Odporúčaná počiatočná dávka u starších pacientov (vek > 60 rokov) je 2,5-5 mg. Druhú injekciu v dávke 2,5-5 mg je možné podať podľa klinického stavu pacienta (pozri časť 4.4) 2 hodiny po prvej injekcii. Počas akejkoľvek 24-hodinovej periódy nemajú byť podané viac ako 3 injekcie a nemá byť prekročená maximálna denná dávka (vrátane ďalších liekových foriem) 20 mg olanzapínu.

Poškodenie funkcie obličiek a/alebo pečene

U týchto pacientov sa má zvážiť nižšia počiatočná dávka lieku (5 mg). V prípade stredne závažnej hepatálnej insuficiencie (cirhóza, Child-Pughova trieda A a B) je počiatočná dávka lieku 5 mg, pričom je možné ju zvyšovať len opatrne.

Fajčiari

U nefajčiarov v porovnaní s fajčiarmi nie je nutné rutinne meniť dávku ani dávkovacie rozpätie lieku. Metabolizmus olanzapínu sa môže fajčením indukovať. Odporúča sa ho klinicky sledovať a ak je to potrebné, zvážiť zvýšenie dávky olanzapínu. (pozri časť 4.5)

Ak sú prítomné aspoň 2 faktory, ktoré môžu spomaliť metabolizmus olanzapínu (ženské pohlavie, vyšší vek, nefajčenie), je potrebné zvážiť znížovanie dávkovania. Indikovanie ďalších injekcií týmto pacientom má byť konzervatívne.

(Pozri časti 4.5 a 5.2)

Pediatrická populácia

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí. ZYPREXA prášok na injekčný roztok sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pacienti so známym rizikom glaukómu s úzkym uhlom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť intramuskulárneho olanzapínu nebola stanovená u pacientov s agitovanosťou a poruchami správania, ktoré súvisia s iným ochorením ako schizofréniou alebo manickou epizódou.

Nestabilné ochorenia

Intramuskulárny olanzapín sa nemá podávať pacientom s nestabilným ochorením, ako je napr. akútny infarkt myokardu, nestabilná angina pectoris, ťažká hypotenzia alebo bradykardia, sick sinus syndróm alebo stav po operácii srdca. Ak nie je možné zistiť anamnézu spomenutých stavov, musia sa zvážiť riziká a prínos intramuskulárneho olanzapínu s inými dostupnými formami liečby.

Súbežné podávanie benzodiazepínov a iných liekov

Mimoriadna opatrnosť je nutná u pacientov, ktorí sú liečení inými liekmi s podobnými hemodynamickými účinkami ako má intramuskulárny olanzapín vrátane ďalších antipsychotík (perorálnych aj intramuskulárnych) a benzodiazepínov (taktiež pozri časť 4.5). Veľmi zriedkavo (< 0,01%) bola hlásená časová súvislosť liečby intramuskulárnym olanzapínom s hypotenziou, bradykardiou, respiračným útlmom a smrťou, zvlášť u pacientov, ktorí dostávali benzodiazepíny a/alebo ďalšie antipsychotiká (pozri časť 4.8).

Súbežné podanie intramuskulárneho olanzapínu a parenterálneho benzodiazepínu nebolo skúmané, a neodporúča sa kvôli možnosti nadmernej sedácie, kardiorepiračnej depresie a vo veľmi zriedkavých prípadoch smrti (pozri časti 4.5 a časť 6.2). Ak sa u pacienta zvažuje nutnosť podania parenterálneho benzodiazepínu, môže sa tak spraviť najskôr jednu hodinu po podaní intramuskulárneho olanzapínu. Po podaní parenterálneho benzodiazepínu sa u pacienta môže zvážiť aplikácia intramuskulárneho

olanzapínu len po starostlivom zhodnotení klinického stavu, pričom následne má byť pacient starostlivo sledovaný s ohľadom na vznik nadmernej sedácie a útlmu kardiorespiračného systému.

Hypotenzia

Je krajne dôležité, aby pacienti dostávajúci intramuskulárny olanzapín boli starostlivo sledovaní s ohľadom na hypotenziu, vrátane posturálnej hypotenzie, bradykardiu a/alebo hypoventiláciu najmä počas prvých 4 hodín po podaní injekcie a v prípade klinickej potreby má toto sledovanie trvať dlhšie. Pravidelne majú byť kontrolované tlak krvi, pulzová frekvencia, frekvencia dýchania a stav vedomia, prípadne sa má zahájiť príslušná liečba. Ak po injekcii pacienti udávajú závraty alebo ospalosť, musia ležať až dovtedy, kým sa vyšetrením vylúči možnosť hypotenzie vrátane posturálnej hypotenzie, bradykardie a/alebo hypoventilácie.

Bezpečnosť a účinnosť intramuskulárneho olanzapínu nebola hodnotená u pacientov s intoxikáciou alkoholom alebo liekmi (pozri časť 4.5).

Psychóza súvisiaca s demenciou a/alebo poruchy správania

Olanzapín sa neodporúča používať u pacientov s psychózou a/alebo s poruchami správania súvisiacimi s demenciou z dôvodu zvýšenej mortality a rizika cerebrovaskulárnych príhod. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách (trvanie 6-12 týždňov) u starších pacientov (priemerný vek 78 rokov) s psychózou súvisiacou s demenciou a/alebo poruchami správania bola u pacientov liečených olanzapínom 2-násobná incidencia úmrtia v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo (3,5% vs. 1,5%). Vyššia incidencia úmrtia nesúvisela s dávkou olanzapínu (priemerná denná dávka 4,4 mg) alebo s dĺžkou liečby. Rizikové faktory, ktoré sa môžu podieľať na zvýšenej mortalite u tejto skupiny pacientov, sú vek nad 65 rokov, dysfágia, sedácia, malnutrícia a dehydratácia, pľúcne ochorenia (napr. pneumónia s alebo bez aspirácie) alebo súčasné užívanie benzodiazepínov. Vyššia incidencia úmrtia u pacientov liečených olanzapínom v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo bola však od týchto rizikových faktorov nezávislá.

V rovnakých klinických štúdiách boli hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce príhody (CVAE napr. mozgová porážka, tranzitórny ischemický atak), vrátane úmrtí. U pacientov liečených olanzapínom bol v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo 3-násobný nárast CVAE (1,3% vs. 0,4%).

U všetkých pacientov liečených olanzapínom alebo placebom, u ktorých sa vyskytla cerebrovaskulárna príhoda, boli už predtým prítomné rizikové faktory. Vek > 75 rokov a vaskulárna/zmiešaná demencia boli zistené ako rizikové faktory pre CVAE v súvislosti s liečbou olanzapínom. Účinnosť olanzapínu v týchto štúdiách nebola stanovená.

Parkinsonova choroba

Neodporúča sa použitie olanzapínu na liečbu psychózy súvisiacej s podávaním dopamínového agonistu u pacientov s Parkinsonovou chorobou. V klinických štúdiách boli veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placebo zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie (pozri časť 4.8), pričom olanzapín nebol v liečení psychotických príznakov účinnejší ako placebo. V týchto štúdiách museli mať pacienti na začiatku štúdie stabilnú najnižšiu účinnú dávku antiparkinsonika (dopamínový agonista) a rovnaké antiparkinsonikum im bolo podávané v rovnakej dávke po celú zostávajúcu dobu štúdie. Počiatočná dávka olanzapínu bola 2,5 mg/deň a podľa uváženia vyšetrujúceho lekára bola titrovaná do maximálnej dávky 15 mg/deň.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý sa objavil v súvislosti s podávaním antipsychotík. Zriedkavé prípady označené ako NMS sa rovnako vyskytli v súvislosti s olanzapínom. Klinické prejavy NMS sú hyperpyrexia, svalová rigidita, zmenený duševný stav a príznaky autonómnej instability (neprirodzený pulz alebo tlak krvi, tachykardia, potenie a srdcová dysrytmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatínfosfokinázy, myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Ak sa u pacienta vyvinú znaky a príznaky, ktoré naznačujú prítomnosť NMS, alebo ak má vysokú horúčku nevysvetleného pôvodu bez ďalších klinických známkov NMS, musia sa vysadiť všetky antipsychotiká vrátane olanzapínu.

Hyperglykémia a diabetes

Menej často bola hlásená hyperglykémia a/alebo rozvoj alebo exacerbácia diabetu niekedy spojená s ketoacidózou alebo kómou, vrátane niekoľkých smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch bolo zaznamenané predchádzajúce zvýšenie telesnej hmotnosti, ktoré môže byť predisponujúcim faktorom. Odporúča sa príslušný klinický monitoring s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. meranie hladiny krvnej glukózy na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane ZYPREXY by mali byť sledované príznaky a symptómy hyperglykémie (akými sú napríklad polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom a pacienti s rizikovými faktormi pre vývoj diabetu by mali byť pravidelne sledovaní kvôli možnému zhoršovaniu sa glukózovej regulácie. Hmotnosť sa má sledovať pravidelne, napr. na začiatku, po 4, 8 a 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každého štvrt' roka.

Zmeny lipidov

Nežiaduce zmeny lipidov sa pozorovali u pacientov liečených olanzapínom v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Zmeny lipidov sa majú liečiť tak, ako je to klinicky vhodné, najmä u pacientov s dyslipidémiou a u pacientov s rizikovými faktormi pre vývoj porúch lipidového spektra. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane ZYPREXY by mali byť pravidelne sledované lipidy s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Anticholinergický účinok

Hoci olanzapín vykazuje anticholinergnú aktivitu *in vitro*, skúsenosti z klinických štúdií s perorálnym olanzapínom ukázali nízky výskyt súvisiacich príhod. Avšak vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti s olanzapínom u pacientov s pridruženými ochoreniami je pri predpisovaní tohto lieku pacientom s hypertrofiou prostaty alebo paralytickým ileom a príbuznými ochoreniami potrebná opatrnosť.

Funkcia pečene

Často, najmä na začiatku liečby sa zaznamenalo prechodné, asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz, ALT (alanín transferáza) a AST (aspartát transferáza). Opatrnosť a následné sledovanie sú potrebné najmä u pacientov so zvýšenými hladinami ALT a/alebo AST, u pacientov so znakmi a príznakmi pečeňového poškodenia, u pacientov s ochoreniami charakterizovanými zníženou funkčnou rezervou pečene a u pacientov liečených potenciálne hepatotoxickými liekmi. Ak je diagnostikovaná hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia pečene), liečba olanzapínom sa má ukončiť.

Neutropénia

Opatrnosť je potrebná u pacientov s nízkym počtom leukocytov a/alebo neutrofilov z ľubovoľného dôvodu, u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu, u pacientov s anamnézou liekmi navodeného útlmu/toxicity kostnej drene, u pacientov s útlmom kostnej drene v dôsledku pridruženého ochorenia, rádioterapie alebo chemoterapie a u pacientov s hypereozinofiiliou alebo myeloproliferatívnym ochorením. Neutropénia bola často hlásená pri súbežnom užívaní olanzapínu a valproátu (pozri časť 4.8).

Ukončenie liečby

Pri náhlom ukončení liečby olanzapínom boli zriedkavo ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$) hlásené akútne príznaky ako potenie, nespavosť, tras, úzkosť, nevoľnosť alebo vracanie.

QT interval

V klinických štúdiách bolo u pacientov liečených olanzapínom klinicky významné predĺženie QTc intervalu (korekcia QT podľa Fridericii [QTcF] ≥ 500 milisekúnd [msec] kedykoľvek po vstupnom vyšetrení u pacientov so vstupnou hodnotou QTcF < 500 msec) menej často (0,1% až 1%), bez významných rozdielov v sprievodných kardiálnych príhodách v porovnaní s placebom. Je však potrebná opatrnosť, ak sa olanzapín predpisuje s liekom predlžujúcim QTc interval, najmä u starších pacientov, u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT, s kongestívnou srdcovou nedostatočnosťou, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

Tromboembólia

Časová súvislosť liečby olanzapínom a venózne tromboembólie (VTE) bola hlásená menej často ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$). Príčinná súvislosť medzi výskytom venózne tromboembólie a liečbou olanzapínom nebola stanovená. Napriek tomu, keďže sú u pacientov so schizofréniou často prítomné získané rizikové faktory venózne tromboembólie, je nutné brať do úvahy všetky možné rizikové faktory VTE, napr. imobilizácia pacientov, a vykonať preventívne opatrenia.

Celkový účinok na CNS

Vzhľadom na primárny účinok olanzapínu na CNS je potrebná opatrnosť pri súbežnom užívaní s inými centrálnymi pôsobiacimi liekmi či alkoholom. Pretože pôsobí *in vitro* ako dopamínový antagonist, môže olanzapín antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

Záchvaty

Olanzapín sa má podávať opatrne u pacientov s anamnézou záchvatov alebo prítomnosťou faktorov znižujúcich záchvatový prah. U pacientov liečených olanzapínom boli menej často zaznamenané záchvaty. U väčšiny z nich sa zistila anamnéza záchvatov alebo prítomnosť rizikových faktorov.

Tardívna dyskinéza

Pri porovnávacích štúdiách trvajúcich najviac 1 rok bola pri liečbe perorálnym olanzapínom incidencia liečbou navodenej dyskinézy štatisticky významne nižšia. Keďže sa však riziko tardívnej dyskinézy zvyšuje s dĺžkou liečby, musí sa zväžiť zníženie dávkovania alebo úplné ukončenie liečby, ak sa u pacienta liečeného olanzapínom vyskytnú príznaky alebo známky tardívnej dyskinézy. Tieto príznaky sa môžu prechodne zhoršiť alebo dokonca aj objaviť po vysadení liečby.

Posturálna hypotenzia

V klinických štúdiách s perorálnym olanzapínom sa u starších pacientov zriedkavo pozorovala posturálna hypotenzia. U pacientov starších ako 65 rokov sa odporúča pravidelne merať krvný tlak.

Náhla srdcová smrť

V postmarketingovom sledovaní olanzapínu boli nahlásené prípady náhlej srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom. V retrospektívnej observačnej kohortnej štúdií bolo riziko predpokladanej náhlej srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom približne dvojnásobné oproti pacientom, ktorí neužívali antipsychotiká. V danej štúdií bolo riziko pri použití olanzapínu porovnateľné s rizikom použitia atypických antipsychotík spojených do jednej analýzy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

Intramuskulárny olanzapín nebol skúmaný u pacientov s intoxikáciou alkoholom alebo liekmi (pozri časť 4.4).

Potrebná je opatrnosť u pacientov konzumujúcich alkohol alebo užívajúcich lieky, ktoré môžu navodiť hypotenziu, bradykardiu a útlm dýchacieho alebo centrálného nervového systému (pozri časť 4.4).

Možnosť interakcie po podaní intramuskulárnej injekcie

V štúdií s jednorazovým intramuskulárnym podaním olanzapínu 5 mg jednu hodinu pred podaním intramuskulárneho lorazepamu 2 mg (ktorý sa metabolizuje prostredníctvom glukuronizácie) sa nepozorovali žiadne zmeny farmakokinetických parametrov oboch liekov. Avšak kombinácia týchto liekov viedla k výraznejšej somnolencii v porovnaní s podávaním každého lieku osobitne. Súbežné podanie olanzapínu a parenterálneho benzodiazepínu sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 6.2).

Možnosti ovplyvnenia účinku olanzapínu

Pretože olanzapín je metabolizovaný izoenzýmom CYP1A2, látky, ktoré špecificky indukujú alebo inhibujú tento izoenzým, môžu ovplyvniť farmakokinetiku olanzapínu.

Indukcia CYP1A2

Fajčenie a karbamazepín môžu indukovať metabolizmus olanzapínu, čo môže viesť ku zníženiu koncentrácie olanzapínu. Pozorovali sa zanedbateľné, prípadne len mierne zvýšené hodnoty klírensu olanzapínu. Hoci klinický dopad je pravdepodobne minimálny, odporúča sa klinické monitorovanie a v nevyhnutných prípadoch je možné zvážiť zvýšenie dávok olanzapínu (pozri časť 4.2).

Inhibícia CYP1A2

Preukázalo sa, že fluvoxamín, špecifický inhibítor CYP1A2, významne spomaľuje metabolizmus olanzapínu. Priemerné zvýšenie maximálnej koncentrácie (C_{max}) olanzapínu fluvoxamínom bolo 54% u žien nefajčiarok a 77% u mužov fajčiarov. Priemerné zvýšenie plochy pod krivkou koncentrácie olanzapínu (AUC) bolo 52% u žien nefajčiarok a 108% u mužov fajčiarov. U pacientov užívajúcich fluvoxamín prípadne iný inhibítor CYP1A2, ako napr. ciprofloxacín, sa má zvážiť zníženie počiatočnej dávky olanzapínu. Pri zahájení liečby inhibítorom CYP1A2 sa má zvážiť zníženie dávok olanzapínu.

Zníženie biologickej dostupnosti

Aktívne uhlie znižuje biologickú dostupnosť olanzapínu po perorálnom podaní o 50 až 60%, preto sa má užívať 2 hodiny pred, resp. po podaní olanzapínu.

Fluoxetín (inhibítor CYP2D6), jednorazové dávky antacida (hliník, horčík) alebo cimetidín, nemali významný vplyv na farmakokinetiku olanzapínu.

Možnosti ovplyvnenia účinku iných liekov olanzapínom

Olanzapín môže antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu (pozri časť 6.2).

Olanzapín *in vitro* neinhibuje hlavné izoenzýmy CYP450 (napr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočakávajú sa preto žiadne osobitné interakcie, čo potvrdzujú aj štúdie *in vivo*, ktoré nepreukázali inhibíciu metabolizmu nasledovných aktívnych látok: tricyklických antidepresív (reprezentujúcich prevažne CYP2D6 cestu metabolizácie), warfarínu (CYP2C9), teofylínu (CYP1A2) alebo diazepamu (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapín nevykazoval žiadnu interakciu so súbežne podávaným lítiom alebo biperidenom.

Monitorovanie terapeutických plazmatických hladín valproátu neukázalo, že je pri zahájení prídavnej medikácie olanzapínom požadovaná úprava dávkovania valproátu.

Súbežné užívanie olanzapínu s antiparkinsonikami u pacientov s Parkinsonovou chorobou a demenciou sa neodporúča (pozri časť 4.4).

QTc interval

Opatrnosť je potrebná, ak sa olanzapín podáva súbežne s liekmi, ktoré predlžujú QTc interval (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa nevykonali žiadne primerané a dobre kontrolované štúdie. Pacientky musia byť poučené o nutnosti informovania svojich lekárov vtedy, ak počas liečby olanzapínom otehotnejú alebo plánujú tehotenstvo. Avšak, vzhľadom na obmedzené skúsenosti u človeka sa má olanzapín podávať počas gravidity len vtedy, ak jeho potenciálny prínos pre matku prevýši možné riziko pre plod.

Veľmi zriedkavo boli spontánne hlásené nežiaduce udalosti ako tras, hypertónia, letargia a ospalosť u detí narodených matkám, ktoré užívali olanzapín v treťom trimestri.

Laktácia

V štúdiu sa u zdravých dojčiacich žien olanzapín vylučoval do materského mlieka. Priemerná expozícia dieťaťa (mg/kg) v rovnovážnom stave bola odhadnutá na 1,8 % z dávky olanzapínu podanej

matke (mg/kg). Pacientky majú byť poučené o tom, že počas liečby olanzapínom nesmú dojsť k svojej dieťa.

Fertilita

Účinky na fertilitu nie sú známe (pozri časť 5.3 s predklinickými informáciami)

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nakoľko olanzapín môže spôsobiť ospalosť a závraty, pacienti musia byť opatrní pri obsluhu strojov, vrátane vedenia motorových vozidiel.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Častý (1-10%) nežiaduci účinok spojený s podávaním intramuskulárneho olanzapínu v klinických štúdiách bola ospalosť.

V postmarketingových hláseniach bola veľmi zriedkavo hlásená časová súvislosť liečby intramuskulárnym olanzapínom s prípadmi dychovej depresie, hypotenziou alebo bradykardiou a úmrtím - väčšinou u pacientov, ktorým boli súčasne podané benzodiazepíny a/alebo iné antipsychotiká alebo u tých, ktorí boli liečení dávkou olanzapínu, ktorá prekročila odporúčanú dennú dávku (pozri časti 4.4 a 4.5).

Nasledujúca tabuľka vychádza zo zaznamenaných nežiaducich účinkov a laboratórnych vyšetrení, ktoré sa vyskytli prevažne v klinických štúdiách so ZYPREXOU prášok na injekčný roztok ako v klinických štúdiách s perorálnym olanzapínom.

Poruchy srdca <i>Časté (1-10%):</i> Bradykardia s alebo bez pridruženej hypotenzie alebo synkopy, tachykardia. <i>Menej časté (0,1-1%):</i> Sínusová pauza.
Cievne poruchy <i>Časté (1-10%):</i> Posturálna hypotenzia, hypotenzia.
Poruchy dýchacej sústavy <i>Menej časté (0,1-1%):</i> Hypoventilácia.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania <i>Časté (1-10%):</i> Neprijemné pocity v mieste vpichu.

Nežiaduce účinky uvedené nižšie boli pozorované po užití perorálneho olanzapínu a intramuskulárnej injekcie s predĺženým uvoľňovaním, ale môžu sa takisto vyskytnúť po podaní ZYPREXY prášku na injekčný roztok.

Dospelí

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (pozorované u $\geq 1\%$ pacientov) spojené s užívaním olanzapínu v klinických štúdiách boli ospalosť, nárast telesnej hmotnosti, eozinofília, zvýšenie hladiny prolaktínu, cholesterolu, glukózy a triglyceridov (pozri časť 4.4), glukozúria, zvýšená chuť do jedla, závrat, akatízia, parkinsonizmus, leukopénia a neutropénia (pozri časť 4.4), dyskinéza, ortostatická hypotenzia, anticholinergné účinky, prechodné asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (pozri časť 4.4), vyrážka, asténia, únava, horúčka, artralgia, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy, vysoká hladina gama glutamyltransferázy, vysoká hladina kyseliny močovej, vysoká hladina kreatín-fosfokinázy a edém.

Tabuľka nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie a laboratórne vyšetrenia získané zo spontánnych hlásení a z klinických štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
	Eozinofília Leukopénia ¹⁰ Neutropénia ¹⁰		Trombocytopénia ¹¹	
Poruchy imunitného systému				
		Hypersenzitivita ¹¹		
Poruchy metabolizmu a výživy				
Zvýšenie telesnej hmotnosti ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridov ^{2,5} Glukozúria Zvýšená chuť do jedla	Vznik alebo exacerbácia diabetu príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.4) ¹¹	Hypotermia ¹²	
Poruchy nervového systému				
Ospalosť	Závrat Akatízia ⁶ Parkinsonizmus ⁶ Dyskinéza ⁶	Záchvaty, pričom väčšinou bol hlásený ich výskyt v anamnéze alebo rizikové faktory pre ich vznik ¹¹ Dystónia (vrátane kruhových pohybov očných gúľ) ¹¹ Tardívna dyskinéza ¹¹ Amnézia ⁹ Dyzartria Zajakávanie ^{11, 13} Syndróm nepokojných nôh ¹¹	Neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4) ¹² Symptómy z vysadenia ^{7, 12}	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
		Bradykardia Predĺženie QT _c (pozri časť 4.4)	Ventrikulárna tachykardia/fibrilácia, náhle úmrtie (pozri časť 4.4) ¹¹	
Cievne poruchy				
Ortostatická hypotenzia ¹⁰		Tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbokaj žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
		Epistaxa ⁹		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
	Mierne, prechodné anticholinergné účinky vrátane zápchy a sucha v ústach	Abdominálna distenzia ⁹ Hypersekrécia slinných žliaz ¹¹	Pankreatitída ¹¹	
Poruchy pečene a žľových ciest				
	Prechodné, asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT, AST), hlavne na začiatku liečby (pozri časť 4.4)		Hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia) ¹¹	
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
	Vyrážka	Fotosenzitívna reakcia Alopécia		
				Liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
	Artralgia ⁹		Rabdomyolýza ¹¹	
Poruchy obličiek a močovej sústavy				
		Inkontinencia moču, retencia moču Oneskorené močenie ¹¹		
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období				
				Novorodenecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
	Erektálna dysfunkcia u mužov Znížené libido u mužov a žien	Amenorea Zväčšenie prsníkov Galaktorea u žien Gynekomastia / zväčšenie prsníkov u mužov	Priapizmus ¹²	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Asténia Únava Edém Horúčka ¹⁰			

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Zvýšené hladiny prolaktínu ⁸	Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatín-fosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gama glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močovej ¹⁰	Zvýšený celkový bilirubín		

¹ Klinicky signifikantný nárast telesnej hmotnosti sa pozoroval vo všetkých kategóriách východiskovej hodnoty indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index - BMI). Po krátkodobej liečbe (medián trvania 47 dní) bol nárast telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ pôvodnej telesnej hmotnosti veľmi častý (22,2%), $\geq 15\%$ častý (4,2%) a $\geq 25\%$ menej častý (0,8%). Zvýšenie telesnej hmotnosti $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ a $\geq 25\%$ pôvodnej telesnej hmotnosti bolo veľmi časté (64,4%, 31,7% a 12,3%) u pacientov s dlhodobou expozíciou (minimálne 48 týždňov).

² Priemerné zvýšenia lipidových hodnôt nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) boli vyššie u pacientov bez predtým dokázanej lipidovej dysregulácie.

³ Pozorované pri normálnych hladinách nalačno na začiatku ($< 5,17$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ($\geq 6,2$ mmol/l). Zmeny celkového cholesterolu nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) na hodnotu vysokú ($\geq 6,2$ mmol/l) boli veľmi časté.

⁴ Pozorované pri normálnych východiskových hladinách nalačno ($< 5,56$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú (≥ 7 mmol/l). Zmeny glukózy nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) na hodnotu vysokú (≥ 7 mmol/l) boli veľmi časté.

⁵ Pozorované pri normálnych hladinách nalačno na začiatku ($< 1,69$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmeny triglyceridov nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) na hodnotu vysokú ($\geq 2,26$ mmol/l) boli veľmi časté.

⁶ V klinických štúdiách bol výskyt parkinsonizmu a dystónie u pacientov liečených olanzapínom početne vyšší, ale štatisticky sa významne nelíšil od placebo. U pacientov užívajúcich olanzapín bola, v porovnaní s titrovanými dávkami haloperidolu, menšia incidencia parkinsonizmu, akatízie a dystónie. Vzhľadom na nedostatok podrobných informácií o akútnych a neskorých extrapyramídových príznakoch v osobnej anamnéze, nie je možné v súčasnosti dôjsť k záveru, či olanzapín spôsobuje menej často tardívne dyskinézy a/alebo ďalšie neskoré extrapyramídové syndrómy.

⁷ Akútne symptómy, ako sú potenie, nespavosť, tremor, úzkosť, nauzea a vracanie, boli hlásené po náhlom skončení liečby olanzapínom.

⁸ V klinických štúdiách trvajúcich do 12 týždňov prekročili koncentrácie plazmatického prolaktínu hornú hranicu normálneho rozmedzia u približne 30 % pacientov liečených olanzapínom s normálnou počiatočnou hladinou prolaktínu. U väčšiny týchto pacientov boli zvýšenia väčšinou mierne a ostali pod dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia.

⁹ Nežiaduca príhoda, pozorovaná v klinických skúšaniach v Integrovannej olanzapínovej databáze.

¹⁰ Vyhodnotené na základe nameraných hodnôt z klinických skúšaní v Integrovannej olanzapínovej databáze.

¹¹ Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánnych post-marketingových hlásení, s frekvenciou určenou pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.

¹² Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánnych post-marketingových hlásení, s frekvenciou odhadnutou pri hornom limite 95 % intervalu spoľahlivosti pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.

¹³ Nežiaduce účinky uvedené a pozorované po podaní perorálneho a LAIM olanzapínu, môžu sa tiež objaviť po podaní RAIM olanzapínu.

Dlhodobá expozícia (aspoň 48 týždňov)

Pomer pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce, klinicky významné zmeny týkajúce sa hmotnostného prírastku, glukózy, celkového LDL/HDL cholesterolu alebo triglyceridov sa časom zvýšil. U dospelých pacientov, ktorí absolvovali 9-12 mesačnú terapiu, sa rýchlosť zvýšenia priemernej hladiny krvnej glukózy spomalila približne po 6 mesiacoch.

Ďalšie informácie o zvláštnych populáciách

V klinických štúdiách u starších pacientov s demenciou bola pri liečbe olanzapínom v porovnaní s placebom vyššia incidencia úmrtí a cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4). Veľmi časté nežiaduce reakcie pri užívaní olanzapínu u tejto skupiny pacientov boli abnormálna chôdza a pády. Často boli pozorované pneumónia, zvýšená telesná teplota, letargia, erytém, zrakové halucinácie a inkontinencia moču.

V klinických štúdiách u pacientov s liekmi vyvolanou psychózou (dopamínovým agonistom) súvisiacou s Parkinsonovou chorobou, boli veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placeba zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie.

V jednej klinickej štúdii u pacientov v manickej fáze bipolárnej poruchy bola pri liečbe valproátom v kombinácii s olanzapínom incidencia neutropénie 4,1%; potenciálne prispievajúcim faktorom by mohli byť vysoké plazmatické hladiny valproátu. Súbežné podanie olanzapínu s lítiom alebo valproátom viedlo ku zvýšeniu výskytu ($\geq 10\%$) tremoru, suchosti v ústach, zvýšenej chuti do jedla a k nárastu telesnej hmotnosti. Často boli zaznamenané aj poruchy reči. Počas liečby olanzapínom v kombinácii s lítiom alebo divalproexom došlo v akútnej fáze liečby (do 6 týždňov) k nárastu telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ v porovnaní s počiatočnou hodnotou u 17,4% pacientov. Dlhodobá liečba olanzapínom (do 12 mesiacov) na prevenciu rekurencie u pacientov s bipolárnou poruchou bola spojená so zvýšením telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ v porovnaní s počiatočnou hodnotou u 39,9% pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a symptómy

Medzi veľmi časté symptómy predávkovania (výskyt $> 10\%$) patrí tachykardia, agitácia/agresivita, dyzartria, rozličné extrapyramídové syndrómy a znížená úroveň vedomia, od sedácie až po kómu.

Medzi ďalšie významné dôsledky predávkovania olanzapínom patrí delírium, kŕče, kóma, neuroleptický malígny syndróm, útlm dýchania, aspirácia, hypertenzia alebo hypotenzia, poruchy srdcového rytmu ($< 2\%$ prípadov predávkovania) a kardiopulmonálna zástava. Smrteľné prípady nastali už po akútnom predávkovaní dávkou 450 mg, ale takisto bolo popísané prežitie po akútnom predávkovaní dávkou približne 2 g perorálneho olanzapínu.

Liečba

K dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum olanzapínu.

Podľa klinického stavu je potrebné zahájiť symptomatickú liečbu a sledovanie vitálnych funkcií vrátane liečby hypotenzie, zlyhania cirkulácie a podpory dýchania. Nepoužívajte adrenalin, dopamín

či iné sympatomimetiká s agonistickou aktivitou na β -receptoroch, keďže beta stimulácia môže viesť ku zhoršeniu hypotenzie. Kvôli diagnostike možných porúch srdcového rytmu sa musia sledovať kardiovaskulárne parametre. Až do stabilizácie stavu pacienta je potrebný monitoring a prísny lekársky dohľad.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptiká, diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxepíny, ATC kód: N05A H03.

Farmakodynamické účinky

Olanzapín je antipsychotická, antimanická a náladu stabilizujúca látka, ktorá vykazuje široký profil farmakologických účinkov na viaceré receptorové systémy.

V predklinických štúdiách preukázal olanzapín afinitu k radu receptorov ($K_i < 100\text{nM}$) - k serotonínovým 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamínovým D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinergickým muskarínovým M₁-M₅; α_1 -adrenergickým; a histamínovým H₁ receptorom. Behaviorálne štúdie na zvieratách preukázali antagonistické pôsobenie olanzapínu na 5HT, dopamínové a cholinergické receptory, čo je v súlade s väzbovým profilom látky. Olanzapín vykazoval *in vitro* väčšiu afinitu k serotonínovým 5-HT₂ receptorom ako k dopamínovým D₂ receptorom a na *in vivo* modeloch sa zistila jeho vyššia aktivita na 5-HT₂ ako na D₂ receptoroch. Elektrofyziológické štúdie ukázali, že olanzapín selektívne znižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergických neurónov bez výraznejšej interakcie so striatálnymi (A9) dráhami ovládajúcimi motoriku. Olanzapín znižoval podmienenú reakciu úniku, čo je test na zistenie antipsychotického účinku, v dávkach, ktoré ešte nevyvolávajú katalepsiu, účinok naznačujúci motorické vedľajšie účinky. Na rozdiel od niektorých iných antipsychotík, olanzapín zvyšuje reaktivitu v „anxiolytickom“ teste.

V štúdií po jednorazovom perorálnom podaní 10 mg olanzapínu zdravým dobrovoľníkom a využívajúcej pozitronovú emisnú tomografiu (PET), olanzapín vo väčšej miere obsadzoval 5-HT_{2A} receptory ako dopamínové D₂ receptory. Okrem toho sa v zobrazovacej štúdií SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) u pacientov so schizofréniou zistilo, že pacienti reagujúci na liečbu olanzapínom mali menej obsadené D₂ receptory v striate ako iní pacienti, ktorí reagovali na liečbu iným antipsychotikom alebo risperidónom, a porovnateľné obsadenie týchto receptorov ako pacienti reagujúci na liečbu klozapínom.

Klinická účinnosť

V dvoch z dvoch placebo kontrolovaných a dvoch z troch porovnávacích kontrolovaných štúdií s perorálnym olanzapínom s viac ako 2 900 schizofrenickými pacientami s pozitívnymi i negatívnymi symptómami vykazoval olanzapín štatisticky významne väčšie zlepšenie ako u negatívnych, tak aj u pozitívnych symptómov.

V medzinárodnej, dvojito zaslepenej, porovnávacej štúdií zahŕňajúcej 1 481 pacientov so schizofréniou, schizoafektívnymi a príbuznými poruchami a s rôznymi stupňami pridružených depresívnych symptómov (priemerné východiskové skóre 16,6 škály MADRS /the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale/) preukázala prospektívna sekundárna analýza zmenu skóre od východiskovej po konečnú hodnotu štatisticky významné zlepšenie ($p=0,001$) v prospech perorálneho olanzapínu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy preukázal olanzapín v znížení manických symptómov za 3 týždne vyššiu účinnosť ako placebo a valproát semisodium (divalproex). Perorálny olanzapín taktiež preukázal porovnateľnú účinnosť s haloperidolom v zmysle podielu pacientov v symptomatickej remisii mánie a depresie po 6 a 12 týždňoch. V štúdií kombinovanej terapie u pacientov liečených lítiom alebo valproátom minimálne 2 týždne viedlo pridanie perorálneho

olanzapínu v dávke 10 mg (v kombinácii s lítiom alebo valproátom) ku väčšej redukcii symptómov mánie ako liečba lítiom alebo valproátom v monoterapii za 6 týždňov.

V 12-mesačnej štúdií prevencie rekurencie u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri liečbe olanzapínom a boli potom randomizovaní na užívanie olanzapínu alebo placeba, preukázal olanzapín voči placebo v primárnom koncovom bode rekurencie bipolárnej poruchy štatisticky významnú nadradenosť. Olanzapín taktiež vykázal v porovnaní s placebom štatisticky významnú výhodu buď z hľadiska prevencie rekurencie mánie alebo prevencie rekurencie depresie.

V druhej 12-mesačnej štúdií prevencie rekurencie u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri liečbe kombináciou olanzapínu a lítia a boli potom randomizovaní na užívanie samotného olanzapínu alebo lítia, nebol olanzapín v primárnom parametre rekurencie bipolárnej poruchy štatisticky podradený voči lítiu (olanzapín 30,0%, lítium 38,3%; $p = 0,055$).

V 18-mesačnej štúdií s kombinovanou terapiou u pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou, ktorí boli stabilizovaní pri liečbe olanzapínom spolu so stabilizátorom nálady (lítium alebo valproát), nebola dlhodobá kombinačná liečba olanzapínom spolu s lítiom alebo valproátom štatisticky významne superiorná voči liečbe samotným lítiom alebo valproátom v predĺžení doby do rekurencie bipolárnej poruchy definovanej podľa syndrómových (diagnostických) kritérií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vo farmakokinetickej štúdií zahŕňajúcej zdravých dobrovoľníkov viedla 5 mg dávka ZYPREXY prášok na injekčný roztok približne k 5-násobne vyššej maximálnej plazmatickej koncentrácii (C_{max}) ako rovnaká dávka perorálneho olanzapínu. Po intramuskulárnom podaní sa C_{max} dosahuje rýchlejšie ako po perorálnom podaní (15-45 minút oproti 5-8 hodín). Podobne ako pri perorálnom podaní aj pri intramuskulárnom podaní je hodnota C_{max} a AUC priamo úmerná veľkosti podanej dávky. Po podaní rovnakej dávky olanzapínu intramuskulárne alebo perorálne sa dosiahnu podobné hodnoty AUC, polčasu, klírensu a distribučného objemu. Metabolické profily sú podobné po intramuskulárnej aj perorálnej aplikácii.

Po intramuskulárnom podaní olanzapínu sa u nefajčiarov v porovnaní s fajčiarmi (obe pohlavia) zistil dlhší priemerný polčas eliminácie (38,6 oproti 30,4 hod) a nižší klírens (18,6 oproti 27,7 l/hod).

Ďalšie farmakokinetické údaje zistené po podaní perorálneho olanzapínu sú uvedené v nasledujúcom texte.

Distribúcia

Pri plazmatickej koncentrácii 7 až približne 1 000 ng/ml sa olanzapín viaže približne z 93 % na plazmatické bielkoviny, predovšetkým na albumíny a α 1-kyslý-glykoproteín.

Biotransformácia

Olanzapín sa metabolizuje v pečeni prostredníctvom konjugácie a oxidácie. Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je 10-N-glukuronid, ktorý neprechádza cez hematoencefalickú bariéru. Cytochrómy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 prispievajú k tvorbe N-desmetyl a 2-hydroxymetyl metabolitov, ktoré v štúdiách na zvieratách vykazovali významne nižšiu farmakologickú aktivitu *in vivo*. Prevažná časť farmakologickej aktivity pochádza z nezmeneného olanzapínu.

Eliminácia

Po perorálnom podaní olanzapínu zdravým osobám kolísala priemerná hodnota terminálneho eliminačného polčasu v závislosti od veku a pohlavia.

Po podaní perorálneho olanzapínu sa u zdravých starších osôb (nad 65 rokov) v porovnaní s mladšími osobami zistil dlhší priemerný polčas eliminácie (51,8 oproti 33,8 hod) a nižší klírens (17,5 oproti 18,2 l/hod). Farmakokinetická variabilita pozorovaná u starších osôb je podobná ako u mladších osôb. U 44 schizofrenikov starších ako 65 rokov sa po podávaní olanzapínu v dennej dávke 5-20 mg nezistili žiadne zmeny profilu nežiaducich účinkov.

Po podaní perorálneho olanzapínu sa u žien v porovnaní s mužmi zistilo o niečo predĺžený priemerný eliminačný polčas (36,7 oproti 32,3 hod) a nižší klírens (18,9 oproti 27,3 l/hod). Napriek tomu, olanzapín (5-20 mg) mal porovnateľný profil bezpečnosti u žien (n=467) ako u mužov (n=869).

Poškodenie funkcie obličiek

Po podaní perorálneho olanzapínu sa u pacientov s poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) v porovnaní so zdravými osobami nezistil žiadny významný rozdiel v priemernom eliminačnom polčase (37,7 oproti 32,4 hod) ani klírense (21,2 oproti 25,0 l/hod). V štúdiu rovnováhy sa ukázalo, že približne 57% rádioaktívne značeného olanzapínu sa vylučuje do moča najmä vo forme metabolitov.

Porucha funkcie pečene

Malá štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene u 6 jedincov s klinicky významnou cirhózou (Childova Pughova klasifikácia A (n = 5) a B (n = 1)) preukázala malý vplyv na farmakokinetiku perorálne podávaného olanzapínu (2,5 - 7,5 mg jednorazová dávka): pacienti s miernou až stredne závažnou hepatálnou dysfunkciou mali mierne zvýšený systémový klírens a rýchlejšiu elimináciu v porovnaní s osobami bez hepatálnej dysfunkcie (n = 3). Medzi jedincami s cirhózou bolo viac fajčiarov (4/6; 67 %) ako medzi jedincami bez hepatálnej dysfunkcie (0/3; 0 %).

Fajčenie

Hodnota plazmatického klírnsu olanzapínu je nižšia u starších ako u mladších, u žien ako u mužov, u nefajčiarov ako u fajčiarov. Avšak význam vplyvu veku, pohlavia alebo fajčenia na klírens a biologický polčas olanzapínu je malý v porovnaní s celkovou variabilitou medzi jednotlivcami.

V štúdiu porovnávajúcej farmakokinetické parametre olanzapínu u bielej rasy, Japoncov a Číňanov sa nezistili žiadne rozdiely medzi týmito tromi skupinami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita (toxicita po jednorazovom podaní)

Prejavy perorálnej toxicity olanzapínu u hlodavcov sú podobné ako po iných silných antipsychotikách: hypoaktivita, kóma, tremor, klonické kŕče, nadmerné slinenie a pokles telesnej hmotnosti. Hodnoty strednej letálnej dávky boli približne 210 mg/kg pre myši a 175 mg/kg pre potkanov. Psy tolerovali jednorazové perorálne dávky do 100 mg/kg bez prípadov mortality. Medzi pozorované klinické prejavy patrilo sedácia, ataxia, tremor, zrýchlená činnosť srdca, sťažené dýchanie, mióza a anorexia. Perorálne dávky olanzapínu do 100 mg/kg podávané opiciam viedli k prostrácii a pri vyšších dávkach aj k poruchám vedomia.

Toxicita po opakovanom podaní

Medzi hlavné prejavy toxicity pozorované v 3-mesačnej štúdiu u myši a 1-ročnej štúdiu u potkanov a psov patrilo útlm CNS, anticholinérgné účinky a ochorenia periférnej krvi. Na útlm CNS sa vyvinula tolerancia. Po vyšších dávkach olanzapínu sa zistilo zníženie parametrov rastu. Medzi reverzibilné účinky súvisiace so zvýšenou hladinou prolaktínu u potkanov patrilo zníženie hmotnosti ovárií a maternice, morfológické zmeny vaginálneho epitelu a mliečnej žľazy.

Hematologická toxicita

Ovplyvnenie hematologických parametrov sa zistilo u každého druhu, vrátane dávkovo-závislého zníženia počtu cirkulujúcich leukocytov u myši a nešpecifického zníženia počtu cirkulujúcich leukocytov u potkanov, avšak nezískali sa žiadne dôkazy o cytotoxických prejavoch v kostnej dreni. Reverzibilná neutropénia, trombocytopenia alebo anémia sa vyvinula u niekoľkých psov dostávajúcich olanzapín v dennej dávke 8 alebo 10 mg/kg/deň (celková expozícia voči olanzapínu [AUC] bola 12 až 15x vyššia ako u človeka dostávajúceho dávku 12 mg). U cytopenických psov sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na progenitorové a proliferatívne bunky v kostnej dreni.

Reprodukčná toxicita

Olanzapín nemá žiadne teratogénne účinky. Sedácia ovplyvňovala schopnosť párenia u samcov potkanov. Estrálne cykly boli ovplyvnené pri dávkach 1,1 mg/kg (trojnásobok maximálnej dávky u človeka) a reprodukčné parametre u potkanov boli ovplyvnené dávkou 3 mg/kg (deväťnásobok maximálnej dávky u človeka). U potomstva potkanov dostávajúcich olanzapín sa pozorovalo oneskorenie fetálneho vývoja a prechodné zníženie aktivity.

Mutagenita

Olanzapín nemal mutagénne ani klastogénne účinky v mnohých štandardných testoch vrátane testov bakteriálnych mutácií a *in vitro* a *in vivo* testov na cicavcoch.

Karcinogenita

Výsledky štúdií skúmajúcich podávanie perorálneho olanzapínu myšiam a potkanom stanovili, že olanzapín nie je karcinogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kyselina vínna, E334
kyselina chlorovodíková
hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Olanzapín na injekcie sa nesmie v striekačke kombinovať s injekčným diazepamom, pretože pri zmiešaní týchto prípravkov dochádza k vyzrážaniu.

Na prípravu olanzapínu na injekcie sa nesmie použiť injekčný lorazepam, pretože táto kombinácia predlžuje čas rozpúšťania.

Olanzapín na injekcie sa nesmie v striekačke kombinovať s injekčným haloperidolom, pretože bolo preukázané, že výsledné nízke pH spôsobuje časom rozklad olanzapínu.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok: 3 roky.

Roztok (po rozpustení obsahu injekčnej liekovky): 1 hodina. Neuchovávajte v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I (5 ml).
Jedna škatuľa obsahuje 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Rozpustite ZYPREXU iba s vodou na injekciu za použitia štandardných aseptických techník určených na prípravu parenterálnych produktov. Na rozpustenie nesmú byť použité žiadne iné rozpúšťadlá (pozri časť 6.2).

1. Do sterilnej striekačky natiahnite 2,1 ml vody na injekciu. Obsah striekačky vstreknite do injekčnej liekovky ZYPREXY.
2. Injekčnou liekovkou otáčajte dovtedy, kým sa jej obsah úplne nerozpustí, čím vznikne žltý sfarbený roztok. Injekčná liekovka obsahuje 11,0 mg olanzapínu vo forme roztoku s koncentráciou 5 mg/ml (1 mg olanzapínu zostáva v injekčnej liekovke a striekačke, čo umožňuje podanie 10 mg olanzapínu).
3. Nasledujúca tabuľka uvádza objemy injekcie, ktoré sú potrebné na podanie rozličných dávok olanzapínu:

Dávka (mg)	Objem injekcie (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Rostok podajte intramuskulárne. Nesmie sa podať intravenózne ani subkutánne.
5. Striekačku a nespotrebovaný roztok zlikvidujte v súlade s príslušnými klinickými postupmi.
6. Rostok je potrebné použiť ihneď do 1 hodiny po rozpustení.

Pred parenterálnym podaním sa má liek skontrolovať zrakom, či neobsahuje tuhé čiastočky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/96/022/016 – ZYPREXA – Prášok na injekčný roztok. 1 injekčná liekovka
EU/1/96/022/017 – ZYPREXA – Prášok na injekčný roztok. 10 injekčných liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. septembra 1996
Dátum posledného predĺženia: 12. septembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Obalené tablety:

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

Prášok na injekčný roztok:

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné priložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S OBALENÝMI TABLETAMI V BLISTROCH

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 2,5 mg obalené tablety
Olanzapín

2. LIEČIVO

Každá obalená tableta obsahuje 2,5 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy, ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 obalených tabliet
35 obalených tabliet
56 obalených tabliet
70 obalených tabliet
98 obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/022/002 28 obalených tabliet

EU/1/96/022/023 35 obalených tabliet

EU/1/96/022/019 56 obalených tabliet

EU/1/96/022/029 70 obalených tabliet

EU/1/96/022/035 98 obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZYPREXA 2,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
ZYPREXA 2,5 mg OBALENÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 2,5 mg obalené tablety
Olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S OBALENÝMI TABLETAMI V BLISTROCH

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 5 mg obalené tablety
Olanzapín

2. LIEČIVO

Každá obalená tableta obsahuje 5 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy, ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 obalených tabliet
35 obalených tabliet
56 obalených tabliet
70 obalených tabliet
98 obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/022/004 28 obalených tabliet
EU/1/96/022/024 35 obalených tabliet
EU/1/96/022/020 56 obalených tabliet
EU/1/96/022/030 70 obalených tabliet
EU/1/96/022/036 98 obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZYPREXA 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

19. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
ZYPREXA 5 mg OBALENÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 5 mg obalené tablety
Olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S OBALENÝMI TABLETAMI V BLISTROCH

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 7,5 mg obalené tablety
Olanzapín

2. LIEČIVO

Každá obalená tableta obsahuje 7,5 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy, ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 obalených tabliet
35 obalených tabliet
56 obalených tabliet
70 obalených tabliet
98 obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/022/011 28 obalených tabliet

EU/1/96/022/025 35 obalených tabliet

EU/1/96/022/006 56 obalených tabliet

EU/1/96/022/031 70 obalených tabliet

EU/1/96/022/037 98 obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZYPREXA 7,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
ZYPREXA 7,5 mg OBALENÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 7,5 mg obalené tablety
Olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S OBALENÝMI TABLETAMI V BLISTROCH

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 10 mg obalené tablety
Olanzapín

2. LIEČIVO

Každá obalená tableta obsahuje 10 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy, ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 obalených tabliet
35 obalených tabliet
56 obalených tabliet
70 obalených tabliet
98 obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/022/009 28 obalených tabliet
EU/1/96/022/026 35 obalených tabliet
EU/1/96/022/010 56 obalených tabliet
EU/1/96/022/032 70 obalených tabliet
EU/1/96/022/038 98 obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZYPREXA 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
ZYPREXA 10 mg OBALENÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 10 mg obalené tablety
Olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S OBALENÝMI TABLETAMI V BLISTROCH

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 15 mg obalené tablety
Olanzapín

2. LIEČIVO

Každá obalená tableta obsahuje 15 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy, ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 obalených tabliet
35 obalených tabliet
56 obalených tabliet
70 obalených tabliet
98 obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/022/012 28 obalených tabliet

EU/1/96/022/027 35 obalených tabliet

EU/1/96/022/021 56 obalených tabliet

EU/1/96/022/033 70 obalených tabliet

EU/1/96/022/039 98 obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZYPREXA 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
ZYPREXA 15 mg OBALENÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 15 mg obalené tablety
Olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S OBALENÝMI TABLETAMI V BLISTROCH

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 20 mg obalené tablety
Olanzapín

2. LIEČIVO

Každá obalená tableta obsahuje 20 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy, ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 obalených tabliet
35 obalených tabliet
56 obalených tabliet
70 obalených tabliet
98 obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/022/014 28 obalených tabliet
EU/1/96/022/028 35 obalených tabliet
EU/1/96/022/022 56 obalených tabliet
EU/1/96/022/034 70 obalených tabliet
EU/1/96/022/040 98 obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZYPREXA 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
ZYPREXA 20 mg OBALENÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 20 mg obalené tablety
Olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S INJEKČNOU LIEKOVKOU PRÁŠKU

1. NÁZOV LIEKU

ZYPREXA 10 mg prášok na injekčný roztok
Olanzapín

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 mg olanzapínu. Po rozpustení obsahuje každý mililiter roztoku 5 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Monohydrát laktózy, kyselina vínna, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok. 1 injekčná liekovka.
Prášok na injekčný roztok. 10 injekčných liekoviek.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Intramuskulárne použitie. Injekčná liekovka na jednorazové použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Roztok spotrebujte do 1 hodiny.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Striekačku a nespotrebovaný roztok znehodnoťte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/022/016 Prášok na injekčný roztok. 1 injekčná liekovka.
EU/1/96/022/017 Prášok na injekčný roztok. 10 injekčných liekoviek.

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE PRÁŠKU 10 mg**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

ZYPREXA 10 mg olanzapín prášok na injekčný roztok
i.m. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Roztok spotrebujte do 1 hodiny.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

10 mg olanzapínu v 1 liekovke

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

ZYPREXA 2,5 mg obalené tablety

ZYPREXA 5 mg obalené tablety

ZYPREXA 7,5 mg obalené tablety

ZYPREXA 10 mg obalené tablety

ZYPREXA 15 mg obalené tablety

ZYPREXA 20 mg obalené tablety

Olanzapín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ZYPREXA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete ZYPREXU
3. Ako užívať ZYPREXU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ZYPREXU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ZYPREXA a na čo sa používa

ZYPREXA obsahuje účinnú látku olanzapín. ZYPREXA patrí do skupiny liekov nazývaných antipsychotiká a používa sa na liečbu nasledujúcich ochorení:

- Schizofrénia, ochorenie s príznakmi ako sú pocity, že počujete, vidíte alebo cítite veci, ktoré neexistujú, chybné presvedčenia, nezvyčajná podozrievavosť a následné uzatvorenie sa. Ľudia trpiaci týmto ochorením môžu tiež cítiť sklľúčenosť (depresiu), úzkosť alebo napätie.
- Mierne až závažné manické epizódy, stav s príznakmi vzrušenia alebo eufórie

Ukázalo sa, že ZYPREXA zabraňuje návratu týchto príznakov u pacientov s bipolárnou poruchou, ktorých manická epizóda reagovala na liečbu olanzapínom.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete ZYPREXU

Neužívajte ZYPREXU:

- ak ste alergický na olanzapín alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Alergická reakcia sa môže prejaviť ako vyrážka, svrbenie, opuchnutá tvár, opuchnuté pery alebo sťažnené dýchanie. Ak toto u vás nastane, povedzte to svojmu lekárovi.
- ak vám boli predtým diagnostifikované očné problémy, ako sú niektoré druhy glaukómu (vysoký vnútroočný tlak).

Upozornenia a opatrenia:

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať ZYPREXU.

- Užívanie ZYPREXY u starších pacientov s demenciou sa neodporúča, pretože môže mať vážne vedľajšie účinky.
- Lieky tohto typu môžu spôsobovať mimovoľné pohyby tváre alebo jazyka. Ak k tomu dôjde počas užívania ZYPREXY, oznámte to svojmu lekárovi.
- Veľmi zriedka môžu lieky tohto typu spôsobiť horúčku, zrýchlené dýchanie, potenie, tuhnutie svalov a otupenie alebo ospalosť. Ak k tomuto dôjde, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.
- U pacientov užívajúcich ZYPREXU sa pozorovalo príberanie na váhe. Spolu s lekárom by ste mali pravidelne kontrolovať vašu hmotnosť. Zvážte odporúčanie na dietológa, alebo v prípade potreby pomoc pri zostavení jedálneho lístka.
- U pacientov užívajúcich ZYPREXU sa pozorovala zvýšená hladina krvného cukru a vysoké hodnoty tukov (triglyceridov a cholesterolu). Pred začatím liečby ZYPREXOU a pravidelne počas liečby vám má váš lekár odobrať krv a skontrolovať v nej hladinu cukru a určitých tukov.
- Ak sa u vás alebo u niekoho vo vašej rodine vyskytli krvné zrazeniny, oznámte to svojmu lekárovi, pretože lieky tohto typu sa spájajú s tvorbou krvných zrazenín.

Ak trpíte niektorou z nasledujúcich chorôb, oznámte to čo najskôr ošetrovateľskému lekárovi:

- mozgová porážka alebo „malá mozgová príhoda“ (prechodné príznaky porážky)
- Parkinsonova choroba
- problémy s prostatou
- črevná nepriechodnosť (paralytický ileus)
- ochorenia pečene alebo obličiek
- poruchy krvi
- srdcové ochorenie
- cukrovka
- epileptické záchvaty
- ak viete, že v dôsledku dlhotrvajúcej ťažkej hnačky a vracania, či užívania diuretík (liekov zvyšujúcich tvorbu a vylučovanie moču), môžete mať nedostatok solí.

Ak máte demenciu, mali by ste vy alebo váš opatrovník/príbuzný oznámiť ošetrovateľskému lekárovi, ak ste niekedy prekonali mozgovú porážku alebo „malú mozgovú príhodu“,

Ak ste starší ako 65 rokov, môže vám lekár rutinne merať krvný tlak.

Deti a dospelí

ZYPREXA nie je určená pre pacientov vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a ZYPREXA

Počas liečby ZYPREXOU užívajte iné lieky len so súhlasom vášho lekára. Súbežné užívanie ZYPREXY s antidepresívami alebo liekmi proti úzkosti, či nespavosti (trankvilizéry), môže spôsobovať ospalosť.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvlášť oznámte svojmu lekárovi, ak užívate:

- lieky na Parkinsonovu chorobu.
- karbamazepín (antiepileptikum a stabilizátor nálady), fluvoxamín (antidepresívum) alebo ciprofloxacín (antibiotikum) – možno bude potrebné upraviť vašu dávku ZYPREXY.

ZYPREXA a alkohol

Počas liečby ZYPREXOU nepite žiadny alkohol, keďže ZYPREXA v kombinácii s alkoholom môže spôsobovať ospalosť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Tento liek vám nemá byť podaný v prípade, ak dojčíte, keďže malé množstvá ZYPREXY môžu prejsť do materského mlieka.

Nasledujúce príznaky sa môžu objaviť u novorodencov, ktorých matky v poslednom trimestri (posledné tri mesiace ich tehotenstva) užívali ZYPREXU: trasenie, napätie svalov a/alebo svalová slabosť, ospalosť, nepokoj, problémy s dýchaním a kŕmením. Ak sa u vášho bábätka objaví niektorý z týchto príznakov, mali by ste kontaktovať svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liečba ZYPREXOU môže spôsobovať pocit ospalosti. V tomto prípade nevedzte vozidlá alebo neobsluhujte stroje. Označte to lekárovi.

ZYPREXA obsahuje laktózu

Ak vám lekár povedal, že trpíte na neznášanlivosť niektorých cukrov, pred podaním lieku sa obráťte na svojho lekára.

3. Ako užívať ZYPREXU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár vám povie, koľko tabliet ZYPREXY máte užívať a ako dlho ich máte užívať. Denná dávka ZYPREXY sa pohybuje v rozmedzí 5 mg a 20 mg. Ak sa vaše príznaky vrátia, poraďte sa so svojim lekárom, ale neprestaňte užívať ZYPREXU, pokiaľ tak lekár nerozhodne.

ZYPREXU máte užívať raz denne, podľa rady lekára. Pokúste sa užívať tablety vždy v rovnakú dennú dobu. Nie je dôležité, či ich užívate počas jedla alebo nalačno. Obalené tablety ZYPREXA sú určené na vnútorné užitie. ZYPREXA tablety prehltnite celé s malým množstvom vody.

Ak užijete viac ZYPREXY, ako máte

U pacientov, ktorí užili viac ZYPREXY, ako mali, sa objavili nasledovné príznaky: rýchly tlkot srdca, vzrušenie/agresivita, problémy s rečou, nezvyčajné pohyby (hlavne tváre alebo jazyka) a zníženie hladiny vedomia. Ďalšie príznaky môžu byť: akútna zmätenosť, záchvaty (epilepsia), kóma, kombinácia horúčky, rýchlejšieho dýchania, potenia, svalovej stuhnutosti a malátnosti alebo ospalosti, spomalenie dýchania, prídych, vysoký tlak krvi alebo nízky tlak krvi, abnormálny rytmus srdca. Ak sa u vás objavia niektoré z týchto príznakov, upovedomte ihneď vášho lekára alebo priamo nemocnicu. Ukážte lekárovi vaše balenie tabliet.

Ak zabudnete užiť ZYPREXU

Užite tablety hneď, ako si to uvedomíte. Neberte dve dávky za deň.

Ak prestanete užívať ZYPREXU

Neprestaňte s užívaním vašich tabliet len preto, že sa cítite lepšie. Je dôležité, aby ste ZYPREXU užívali tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Ak náhle prestanete užívať ZYPREXU, môžu sa objaviť príznaky ako potenie, neschopnosť zaspať, triaška, úzkosť alebo nevoľnosť. váš lekár môže navrhnúť postupné znižovanie dávky pred ukončením vašej liečby.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Oznámte ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú:

- nezvyčajné pohyby (častý vedľajší účinok, ktorý môže postihnúť až 1 z 10 ľudí) hlavne tváre alebo jazyka;
- krvné zrazeniny v žilách (menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí) najmä na nohách (príznakmi sú opuch, bolesť a začervenanie nohy), ktoré sa môžu krvnými cestami dostať do pľúc a spôsobiť bolesť v hrudi a problémy s dýchaním. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, ihneď sa poraďte s lekárom;
- kombinácia horúčky, zrýchleného dýchania, potenia, svalovej strnulosti a únavy alebo ospalosti (frekvencia týchto vedľajších účinkov sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

K veľmi častým vedľajším účinkom (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí) patria nárast telesnej hmotnosti, ospalosť a zvýšenie hladiny prolaktínu v krvi. V počiatočných štádiách liečby môžu niektorí pacienti pociťovať závraty alebo mdloby (spolu s pomalým srdcovým rytmom), najmä pri vstávaní z ľahu alebo zo sedu. Tieto príznaky zvyčajne sami vymiznú, ale ak pretrvávajú, povedzte to svojmu lekárovi.

K častým vedľajším účinkom (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí) patria zmeny hladín niektorých krvných buniek, cirkulujúcich tukov a na začiatku liečby prechodné zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov; zvýšenie hladiny cukrov v krvi a v moči, zvýšenie hladiny kyseliny močovej a kreatinín fosfokinázy v krvi, pocit väčšieho hladu, závrat, nepokoj, tras, nezvyčajné pohyby (dyskinézy), zápcha, sucho v ústach, vyrážka, strata sily, extrémna únava, zadržiavanie vody, ktoré môže viesť k opuchu rúk, členkov alebo chodidiel; horúčka, bolesť kĺbov a sexuálna porucha ako napríklad znížená pohlavná túžba u mužov a žien alebo porucha erekcie u mužov.

K menej častým vedľajším účinkom (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) patria precitlivenosť (napr. opuchy úst a hrdla, svrbenie, vyrážka), cukrovka alebo zhoršenie cukrovky, občas spojená s ketoacidózou (ketolátky v krvi a moči) alebo kómou, záchvaty - zvyčajne súvisiace so záchvatmi v anamnéze (epilepsia), svalová strnulosť alebo krč (vrátane pohybov oka), syndróm nepokojných nôh, problémy s rečou, zajakávanie, pomalá srdcová činnosť, citlivosť na slnečné svetlo, krvácanie z nosa, rozťahnutie brucha (abdominálna distenzia), zvýšená tvorba slín, strata pamäti alebo zabúdanie, neschopnosť udržať moč, chýbajúca potreba močiť, vypadávanie vlasov, vynechanie alebo predĺženie menštruačného cyklu a zmeny prsníkov u mužov aj žien, akými sú nenormálna produkcia mlieka alebo nadmerné zväčšenie

Ku zriedkavým vedľajším účinkom (môžu postihnúť 1 z 1 000 ľudí) patria zníženie normálnej telesnej teploty, nezvyčajný srdcový rytmus, náhle nevysvetliteľné úmrtie, zápal podžalúdkovej žľazy, ktorý spôsobuje silné bolesti žalúdka, horúčku a vracanie, ochorenie pečene, ktoré sa prejavuje zožltnutím kože a očných bielkov, postihnutie svalov, prejavujúce sa nevysvetliteľnými bolesťami a predĺžená a/alebo bolestivá erekcia.

Ku veľmi zriedkavým vedľajším účinkom patra závažné alergické reakcie, akou sú napríklad liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ktorá sa prejavuje spočiatku ako chrípkové príznaky s vyrážkou na tvári a následne s rozšírenou vyrážkou, zvýšenou teplotou, zväčšenými lymfatickými uzlinami, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov a zvýšenou hladinou bielych krviniek (eozinofília).

Počas užívania olanzapínu sa môžu u starších pacientov s demenciou vyskytnúť mozgová porážka, pneumónia, inkontinencia moču, pády, extrémna únava, zrakové halucinácie, vzostup telesnej teploty, sčervenanie kože a ťažkosti pri chôdzi. V tejto skupine pacientov bolo v niekoľkých prípadoch hlásené úmrtie.

U pacientov s Parkinsonovou chorobou môže ZYPREXA zhoršovať jej príznaky.

Hlásenie nežiaducich účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ZYPREXU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

ZYPREXA sa musí uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom, Nepoužitý liek vráťte do lekárne.. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ZYPREXA obsahuje

- Liečivo je olanzapín. Každá tableta ZYPREXY obsahuje 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg alebo 20 mg liečiva. Presné množstvo je uvedené na Vašom balení tabliet ZYPREXY.
- Ďalšie zložky sú
(jadro tablety) monohydrát laktózy, hyprolóza, krosповidón, mikrokryštalická celulóza, magnéziumstearát a
(obal tablety) hypromelóza, oxid titaničitý (E171) a karnaubský vosk.
Okrem toho rozdielne sily tablety ZYPREXA taktiež obsahujú nasledujúce zložky:

SILA TABLETY

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg a 10 mg tablety

ZYPREXA 15 mg tablety

ZYPREXA 20 mg tablety

ĎALŠIE ZLOŽKY

(obal tablety) šelak, makrogol, propylénglykol, polysorbát 80 a hlinitý lak indigokarmínu (E132), bezvodý etanol, izopropylalkohol, butanol, hydroxid amónny.

(obal tablety) triacetín a indigokarmín (E132).

(obal tablety) makrogol a červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá ZYPREXA a obsah balenia

ZYPREXA 2,5 mg sú biele obalené tablety s vytlačeným nápisom „LILLY“ a kódom „4112“.

ZYPREXA 5 mg sú biele obalené tablety s vytlačeným nápisom „LILLY“ a kódom 4115“.

ZYPREXA 7,5 mg sú biele obalené tablety s vytlačeným nápisom „LILLY“ a kódom „4116“.

ZYPREXA 10 mg sú biele obalené tablety s vytlačeným nápisom „LILLY“ a kódom „4117“.

ZYPREXA 15 mg sú modré obalené tablety.

ZYPREXA 20 mg sú ružové obalené tablety.

Tablety ZYPREXY sú dostupné v baleniach obsahujúcich 28, 35, 56, 70 alebo 98 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел: + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39 055 42571

Κόπος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0)30 6025800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0)8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44 (0) 1256 315000

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľov

ZYPREXA 10 mg prášok na injekčný roztok

Olanzapín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ZYPREXA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete ZYPREXU
3. Ako používať ZYPREXU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ZYPREXU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ZYPREXA a na čo sa používa

ZYPREXA obsahuje účinnú látku olanzapín. ZYPREXA injekcia patrí do skupiny liekov nazývaných antipsychotiká a používa sa na liečbu príznakov agitovanosti a rušivého správania, ktoré sa môžu vyskytnúť pri nasledujúcich ochoreniach:

- Schizofrénia, ochorenie s príznakmi ako sú počutie, videnie alebo vnímanie vecí, ktoré neexistujú, chybné presvedčenia, nezvyčajná podozrievavosť a uzatvorenie sa. Ľudia trpiaci týmto ochorením môžu tiež cítiť sklúčenosť (depresiu), úzkosť alebo napätie.
- Manické epizódy s príznakmi vzrušenia alebo eufórie.

ZYPREXA injekcia sa podáva vtedy, ak je potrebné rýchle zvládnutie príznakov agitovanosti a rušivého správania a liečba ZYPREXOU vo forme tabliet nie je dostačujúca. Akonáhle to bude možné, lekár vám zmení liečbu a budete užívať tablety ZYPREXY.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete ZYPREXU

Nepoužívajte ZYPREXU:

- ak ste alergický na olanzapín alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Alergická reakcia sa môže prejavovať ako vyrážka, svrbenie, opuchnutá tvár, opuchnuté pery alebo sťažené dýchanie. Ak toto u vás nastane, volajte lekára.
- ak vám boli predtým diagnostikované očné problémy, ako sú niektoré druhy glaukómu (vysoký vnútroočný tlak).

Upozornenia a opatrenia:

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať injekciu ZYPREXY.

- Oznámte lekárovi alebo sestre, ak máte po injekcii závrat alebo pocit na omdlenie. Pravdepodobne si budete musieť ľahnúť, pokiaľ sa nebudete cítiť lepšie. Lekár alebo zdravotná sestra vám možno odmeria krvný tlak a pulz.
- Užitie ZYPREXY u starších pacientov s demenciou (zmätenie a strata pamäti) sa neodporúča, pretože môže mať vážne vedľajšie účinky.
- Lieky tohto typu môžu spôsobovať mimovoľné pohyby tváre alebo jazyka. Ak k tomu dôjde počas používania ZYPREXY, oznámte to lekárovi.

- Veľmi zriedka môžu lieky tohto typu spôsobiť horúčku, zrýchlené dýchanie, potenie, tuhnutie svalov a otupenie alebo ospalosť. Ak k tomuto dôjde, oznámte to ihneď lekárovi. Ďalšie injekcie vám už nebudú podané.
- U pacientov užívajúcich ZYPREXU sa pozorovalo priberanie na váhe. Spolu s lekárom by ste mali pravidelne kontrolovať vašu hmotnosť. Zvážte odporúčanie na dietológa, alebo v prípade potreby pomoc pri zostavení jedálnička.
- U pacientov užívajúcich ZYPREXU sa pozorovala zvýšená hladina krvného cukru a vysoké hodnoty tukov (triglyceridov a cholesterolu). Pred začatím liečby ZYPREXOU a pravidelne počas liečby vám má váš lekár odobrať krv a skontrolovať v nej hladinu cukru a určitých tukov.
- Ak sa u Vás alebo niekoho vo Vašej rodine vyskytli krvné zrazeniny, oznámte to svojmu lekárovi, pretože lieky tohto typu sa spájajú s tvorbou krvných zrazenín.

Ak trpíte niektorou z nasledujúcich chorôb, oznámte to čo najskôr ošetrojúcemu lekárovi:

- mozgová porážka alebo „malá mozgová príhoda“ (prechodné príznaky porážky)
- Parkinsonova choroba
- problémy s prostatou
- črevná nepriechodnosť (paralytický ileus)
- ochorenie pečene alebo obličiek
- poruchy krvi
- v prípade, že ste nedávno prekonali srdcový záchvat alebo trpíte srdcovým ochorením vrátane syndrómu chorého sínusu, nestabilnej anginy pectoris alebo nízkeho krvného tlaku
- cukrovka
- epileptické záchvaty
- ak viete, že v dôsledku dlhotrvajúcej ťažkej hnačky a vracania, či užívania diuretík (liekov zvyšujúcich tvorbu a vylučovanie moču), môžete mať nedostatok solí.

Ak máte demenciu, mali by ste vy alebo váš opatrovník/príbuzný oznámiť ošetrojúcemu lekárovi, ak ste niekedy prekonali mozgovú porážku alebo „malú mozgovú príhodu“,

Ak ste starší ako 65 rokov, môže vám lekár rutinne merať krvný tlak.

Deti a dospelí

ZYPREXA nie je určená pre pacientov vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a ZYPREXA

Súbežné užívanie ZYPREXY s nasledujúcimi liekmi môže spôsobovať ospalosť: lieky proti úzkosti alebo nespavosti (trankvilizéry vrátane benzodiazepínov) a antidepresíva. Počas liečby ZYPREXOU užívajte iné lieky len so súhlasom lekára.

Ak užívate injekciu ZYPREXY, neodporúča sa v rovnakom čase užívať benzodiazepínovú injekciu, pretože to môže vyústiť do nadmernej ospalosti a môže mať vážny dopad na váš srdcový rytmus alebo dýchanie a vo veľmi zriedkavých prípadoch môže vyústiť do smrti. Ak vám váš lekár musí na liečbu vášho stavu podať benzodiazepínovú injekciu, má ju podať aspoň hodinu po injekcii ZYPREXY, a po podaní benzodiazepínovej injekcie by ste mali byť dôkladne sledovaný.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povetzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Zvlášť oznámte lekárovi, ak užívate lieky na Parkinsonovu chorobu.

ZYPREXA a alkohol

Počas liečby ZYPREXOU nepite žiadny alkohol, keďže ZYPREXA v kombinácii s alkoholom môže spôsobovať ospalosť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná a dojčíte, ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Tento liek

vám nemá byť podaný v prípade, ak dojčíte, keďže malé množstvá lieku Zyprexa môžu prejsť do materského mlieka.

Nasledujúce príznaky sa môžu objaviť u novorodencov, ktorých matky v poslednom trimestri (posledné tri mesiace ich tehotenstva) užívali ZYPREXU: trasenie, napätie svalov a/alebo svalová slabosť, ospalosť, nepokoj, problémy s dýchaním a kŕmením. Ak sa u vášho bábätka objaví niektorý z týchto príznakov, mali by ste kontaktovať svojho lekára.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Liečba ZYPREXOU môže spôsobovať pocit ospalosti. V tomto prípade nevedzte vozidlá alebo neobsluhujte stroje. Oznamte to lekárovi.

3. Ako používať ZYPREXU

Informácie o rekonštitúcii a podávaní sú uvedené v oddeliteľnej časti na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Váš lekár rozhodne o tom, akú dávku ZYPREXY potrebujete a ako dlho ju budete potrebovať. Obvyklá dávka pri prvej injekcii je 10 mg, ale môže byť aj nižšia. V priebehu 24 hodín je možné podať najviac 20 mg. U pacientov starších ako 65 rokov sa podáva dávka 2,5 mg alebo 5 mg.

ZYPREXA sa dodáva vo forme prášku. Lekár alebo sestra z neho pripraví roztok. ZYPREXA injekcia je určená na vnútro svalové podanie. Správne množstvo roztoku vám bude podané vo forme injekcie do svalu.

Ak použijete viac ZYPREXY, ako máte

U pacientov, ktorí užili viac ZYPREXY, ako mali, sa objavili nasledovné príznaky: rýchly tlkot srdca, vzrušenie/agresivita, problémy s rečou, nezvyčajné pohyby (hlavne tváre alebo jazyka) a zníženie hladiny vedomia. Ďalšie príznaky môžu byť: akútna zmätenosť, záchvaty (epilepsia), kóma, kombinácia horúčky, rýchlejšieho dýchania, potenia, svalovej stuhnutosti a malátnosti alebo ospalosti, spomalenie dýchania, prídych, vysoký alebo nízky tlak krvi, abnormálny rytmus srdca. Informujte lekára alebo sestru o tomto podozrení.

Počas liečby je potrebných iba niekoľko dávok ZYPREXA injekcie. Váš lekár rozhodne o tom, kedy budete potrebovať dávku ZYPREXA injekcie.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj ZYPREXA injekcia môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Oznamte ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú:

- nezvyčajné pohyby (častý vedľajší účinok, ktorý môže postihnúť až 1 z 10 ľudí) hlavne tváre a jazyka;
- krvné zrazeniny v žilách (menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí) najmä na nohách (príznakmi sú opuch, bolesť a začervenanie nohy), ktoré sa môžu krvnými cestami dostať do pľúc a spôsobiť bolesť v hrudi a problémy s dýchaním. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, ihneď sa poraďte s lekárom;
- kombinácia horúčky, zrýchleného dýchania, potenia, svalovej strnulosti a únavy alebo ospalosti (frekvencia týchto vedľajších účinkov sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

K častým vedľajším účinkom (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí) injekcie ZYPREXA patrí pomalšia alebo rýchlejšia srdcová činnosť, ospalosť, nízky tlak krvi a mierna bolesť v mieste podania injekcie.

Niektorí pacienti môžu pociťovať závrat alebo pocit na omdlenie (s pomalou srdcovou činnosťou) po aplikácii, najmä pri vstávaní z ľahu alebo sedu. Zvyčajne to samé vymizne, ak nie, oznámte to ihneď svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) zahŕňajú pomalšie dýchanie a nezvyčajnú srdcovú činnosť, ktorá môže byť závažná

Okrem toho boli pri užívaní ZYPREXY vo forme tabliet pozorované nasledujúce nežiaduce účinky.

K veľmi častým vedľajším účinkom (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí) patrí nárast telesnej hmotnosti, ospalosť a zvýšenie hladiny prolaktínu v krvi. V počiatkových štádiách liečby môžu niektorí pacienti pociťovať závraty alebo mdloby (spolu s pomalým srdcovým rytmom), najmä pri vstávaní z ľahu alebo zo sedu. Tieto príznaky zvyčajne sami vymiznú, ale ak pretrvávajú, povedzte to svojmu lekárovi.

K častým vedľajším účinkom patria (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí) zmeny hladín niektorých krvných buniek, cirkulujúcich tukov a na začiatku liečby prechodné zvýšenie hladiny pečňových enzýmov; zvýšenie hladiny cukrov v krvi a v moči, zvýšenie hladiny kyseliny močovej a kreatinín fosfokinázy v krvi, pocit väčšieho hladu, závrat, nepokoj, tras, nezvyčajné pohyby (dyskinézy), zápcha, sucho v ústach, vyrážka, strata sily, extrémna únava, zadržiavanie vody, ktoré môže viesť k opuchu rúk, členkov alebo chodidiel; horúčka, bolesť kĺbov a sexuálne poruchy ako napríklad zmenšená pohlavná túžba u mužov a žien alebo porucha erekcie u mužov.

K menej častým vedľajším účinkom (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) patria precitlivenosť (napr. opuchy úst a hrdla, svrbenie, vyrážka), cukrovka alebo zhoršenie cukrovky, občas spojená s ketoacidózou (ketolátky v krvi a moči) alebo kómou, záchvaty - zvyčajne súvisiace so záchvatmi v anamnéze (epilepsia), svalová strnulosť alebo kŕč (vrátane pohybov oka), syndróm nepokojných nôh, problémy s rečou, zajakávanie, pomalý rytmus srdca; citlivosť na svetlo; krvácanie z nosa, rozťahnutie brucha (abdominálna distézia), zvýšená tvorba slín, strata pamäti alebo zabúdanie; neschopnosť udržať moč, neschopnosť začať močiť, vypadávanie vlasov, vynechanie alebo predĺženie menštruačného cyklu, a zmeny prsníkov u mužov aj žien, akými sú nenormálna produkcia mlieka alebo nadmerné zväčšenie.

Ku zriedkavým vedľajším účinkom (môžu postihnúť 1 z 1 000 ľudí) patria zníženie normálnej telesnej teploty, nezvyčajný rytmus srdca, náhle nevysvetliteľné úmrtie, zápal podžalúdkovej žľazy, ktorý spôsobuje silné bolesti žalúdka, horúčku a vracanie, ochorenie pečene, ktoré sa prejavuje zožltnutím kože a očných bielkov, postihnutie svalov, prejavujúce sa nevysvetliteľnými bolesťami a predĺžená a/alebo bolestivá erekcia.

Ku veľmi zriedkavým vedľajším účinkom patria závažné alergické reakcie, akou sú napríklad liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ktorá sa prejavuje spočiatku ako chrípkové príznaky s vyrážkou na tvári a následne s rozšírenou vyrážkou, zvýšenou teplotou, zväčšenými lymfatickými uzlinami, zvýšenou hladinou pečňových enzýmov a zvýšenou hladinou bielych krviniek (eozinofília).

Počas užívania olanzapínu sa môže u starších pacientov s demenciou vyskytnúť mozgová porážka, pneumónia, inkontinencia moču, pády, extrémna únava, zrakové halucinácie, vzostup telesnej teploty, sčervenenie kože a ťažkosti pri chôdzi. V tejto skupine pacientov bolo v niekoľkých prípadoch hlásené úmrtie.

U pacientov s Parkinsonovou chorobou môže ZYPREXA zhoršovať jej príznaky.

Hlásenie nežiaducich účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ZYPREXU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajte v originálnom obale na ochranu pred svetlom.

Roztok pripravený z injekcie ZYPREXY použite do 1 hodiny. Nezmrazujte ho po rozpustení.

Nespotrebovaný liek zlikvidujte.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ZYPREXA injekcia obsahuje

- Liečivo je olanzapín. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg liečiva.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, kyselina vínna, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Ako vyzerá ZYPREXA injekcia a obsah balenia

ZYPREXA sa dodáva vo forme žltého prášku v injekčnej liekovke. Injekčná liekovka ZYPREXY obsahuje 10 mg olanzapínu. Lekár alebo sestra z neho pripraví roztok, ktorý sa podáva formou injekcie.

ZYPREXA injekcia je dostupná v balení po 1 alebo 10 injekčných liekoviek. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko.

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел: + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΠΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Spaly Bioquímica S.A.

Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS

Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: + 371 67364000

Tel: + 31(0)30 6025800

Norge

Eli Lilly Norge A.S

Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.

Tel: + 43 (0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358 (0)9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46 (0)8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44 (0) 1256 315000

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

(Perforácia umožní lekárovi a zdravotníckemu pracovníkovi oddeliť informáciu)

INŠTRUKCIE PRE LEKÁROV

Rozpúšťanie a podanie ZYPREXY

Rozpustíte ZYPREXU prášok na injekčný roztok iba s vodou na injekciu.

ZYPREXA prášok na injekčný roztok sa nesmie v striekačke kombinovať so žiadnymi dostupnými liekmi kvôli inkompatibilite. Pozri príklady nižšie.

Olanzapín na injekcie sa nesmie v striekačke kombinovať s injekčným haloperidolom, pretože bolo preukázané, že výsledné nízke pH spôsobuje časom rozklad olanzapínu.

Olanzapín na injekcie sa nesmie v striekačke kombinovať s benzodiazepínmi, ani sa s nimi nesmie podávať súčasne.

Prášok na injekčný roztok

Rozpustíte ZYPREXU prášok na injekčný roztok použitím štandardných aseptických techník určených na prípravu parenterálnych produktov.

1. Do sterilnej striekačky natiahnite 2,1 ml vody na injekciu. Obsah striekačky vstreknite do injekčnej liekovky ZYPREXY prášok na injekčný roztok.
2. Injekčnou liekovkou otáčajte dovtedy, kým sa jej obsah úplne nerozpustí, čím vznikne žltý sfarbený roztok. Injekčná liekovka obsahuje 11,0 mg olanzapínu vo forme roztoku s koncentráciou 5 mg/ml. Ak sa odoberú 2,0 ml roztoku, 1 mg olanzapínu zostáva v injekčnej liekovke a striekačke, čo umožňuje podanie 10 mg olanzapínu.
3. Nasledujúca tabuľka uvádza objemy injekcie, ktoré sú potrebné na podanie rozličných dávok olanzapínu:

Dávka (mg)	Objem injekcie (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Roztok podajte intramuskulárne. Nesmie sa podať intravenózne ani subkutánne.
5. Striekačku a nespotrebovaný roztok zlikvidujte v súlade s príslušnými klinickými postupmi.
6. Roztok sa má použiť do 1 hodiny po rozpustení. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.

Pred parenterálnym podaním sa má liek skontrolovať zrakom, či neobsahuje tuhé čiastočky.

PRÍLOHA IV

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre olanzapín, dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Po preskúmaní prípadových hlásení v databáze Spojeného kráľovstva Sentinel, databázy EudraVigilance a literatúry bol 14. februára 2019 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) identifikovaný a potvrdený výborom PRAC prejav hypersekrécie slín, ktorý môže súvisieť s užívaním olanzapínu.

Na základe analýzy tohto signálu, ktorú predložil držiteľ registrácie lieku, vrátane mechanistickej hodnovernosti, počtu prípadov prerušenia a opätovného začatia liečby (dechallenge/rechallenge) a silného časového vzťahu, výbor PRAC súhlasí s tým, že hypersekrécia slinných žliaz môže súvisieť s užívaním olanzapínu a nežiadúci účinok hypersekrécia slinných žliaz sa má pridať do informácie o lieku.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre olanzapín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) olanzapín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).