

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá tableta obsahuje 5 mg olanzapínu.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 0,23 mg aspartámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'B' na jednej strane.

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 prispôbované 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 zvážiť postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny

Starší

Podanie nižšej počiatočnej dávky (5 mg/deň) nie je zvyčajne indikované, avšak má sa zvážiť 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 zvážiť 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 opatnosťou.

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)

V prípadoch, kedy je nevyhnutné zvýšenie dávky o 2,5 mg, majú sa použiť Olanzapín 2,5mg tablety.

Pediatrická populácia

Olanzapín sa neodporúča používať u detí a dospelých vo veku do 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. Vyšší stupeň prírastku na hmotnosti, zmien lípidov 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, 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 (nepravdivý pulz alebo tlak krvi, tachykardia, potenie a srdcová dysrhythmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy, 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 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 glukózy v krvi na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane olanzapínu, 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 liečby, 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 olanzapínu by mali byť pravidelne sledované lipidy s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Anticholinergný účinok

Aj keď olanzapín *in vitro* prejavil anticholinergný 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 hypereozinofiliou 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 opatnosť, 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 opatnosť 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 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.

Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospelých. 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).

Fenylalanín

Olazax tablety obsahujú aspartám, ktorý je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie sledujúce interakcie boli uskutočnené 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 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 (AUC) olanzapínu 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 minimálne 2 hodiny pred, resp. po podaní olanzapínu.

Fluoxetín (inhibítor CYP2D6), jednorazové dávky antacida (s obsahom hliníka, horčíka) 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.

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane olanzapínu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

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 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 Oplyvnenie 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, 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 spontánných 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 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 Syndróm nepokojných nôh ¹¹	Neuroleptický malígný 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		Tromboembólia		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
hypotenzia ¹⁰		(vrátane pľúcnej embólie a hlbokoj žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
		Epistaxa ⁹		
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 pečenných 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 eozinofiliou 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 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 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 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 skúšaní 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 tiež 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, zrkovité 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 dospievajúcich pacientov do 18 rokov. Hoci sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie porovnávajúce dospievajúcich pacientov s dospelými, údaje získané zo štúdií s dospievajúcimi pacientmi boli porovnané s údajmi získanými zo štúdií s dospelými pacientmi.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou u dospievajúcich pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) ako u dospelých pacientov alebo nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené len počas krátkodobých klinických štúdií u dospievajúcich pacientov. Zdá sa, že klinicky významný prírastok na hmotnosti ($\geq 7\%$) sa vyskytuje častejšie u dospievajúcich 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 $< 1/10$).

Poruchy metabolizmu a výživy
Veľmi časté: Hmotnostný prírastok ¹³ , zvýšená hladina triglyceridov ¹⁴ , zvýšená chuť do jedla. Časté: Zvýšená hladina cholesterolu ¹⁵
Poruchy nervového systému
Veľmi časté: Útlm (vrátane: hypersomnie, letargie, somnolencie).
Gastrointestinálne poruchy

Časté: Suchosť v ústach.
Poruchy pečene a žľových ciest Veľmi časté: Zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT/AST; pozri časť 4.4).
Vyšetrenia Veľmi časté: Zníženie celkového bilirubínu, zvýšenie GMT, zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu ¹⁶ .

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 adrenalin, 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, 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 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 cholínerné 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) dopaminergných 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 placebo 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 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 kombinovaná terapia 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.

Pediatrická populácia

Kontrolované údaje o účinnosti s dospelými i (vo veku 13 až 17 rokov) sú obmedzené na štúdie s perorálnym olanzapínom pri liečbe schizofrénie (6 týždňov) a mánie v súvislosti s bipolárnou poruchou typu I (3 týždne), ktoré zahŕňali menej ako 200 dospelých. Olanzapín sa podával vo flexibilnej dávke od 2,5 mg až do 20 mg denne. Počas liečby olanzapínom sa zvýšila hmotnosť u dospelých 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 dospelých ako u dospelých. Nie sú k dispozícii kontrolované údaje o pretrvávajúcom účinku ani údaje o dlhodobej bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Informácie o dlhodobej bezpečnosti sú primárne obmedzené na otvorené nekontrolované dáta.

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 myši bola 210 mg/kg a u krýs 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorazovú dávku až do 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Medzi klinické príznaky patrili 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 myši a 1-ročnej štúdii u potkanov a psov patrili útlm CNS, anticholinergné 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 krýs 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 myši a nešpecifickom poklese leukocytov v krvi u krýs; 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 mutagénne 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

Manitol E 421
Mikrokryštalická celulóza
Aspartám E951
Krospovidón
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliník blistre v balení po 28 a 56 tabletiach v škatulke.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. december 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. august 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 7,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá tableta obsahuje 7,5 mg olanzapínu.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 0,35 mg aspartámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'C' na jednej strane.

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 prispôbované 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 zväziť postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny

Starší

Podanie nižšej počiatočnej dávky (5 mg/deň) nie je zvyčajne indikované, avšak má sa zväziť 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 zväziť nižšiu počiatočnú dávku (5 mg). V prípade mierneho poškodenia pečene (cirhóza, Child-Pugh 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, zväziť zvýšenie dávky olanzapínu (pozri časť 4.5).

Pri prítomnosti viac ako jedného faktora, ktorý môže spomaľovať metabolizmus (ženské pohlavie, vyšší vek, nefajčenie) sa má zväziť 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 adolescentných 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 dysrhythmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy, myoglobinúria (rabdomyolýza) a akútnerenálne 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 glukózy v krvi na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane olanzapínu, 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 liečby, po 4, 8 a 12 týždňov 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 olanzapínu by mali byť pravidelne sledované lipidy s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku liečby, 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Anticholinergný účinok

Aj keď olanzapín *in vitro* prejavil anticholinergný 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 hypereozinofiliou 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 opatnosť, 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 venóznej tromboembólie (VTE) bola hlásená menej často ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$). Príčinná súvislosť medzi výskytom venóznej tromboembólie a liečbou olanzapínom nebola stanovená. Napriek tomu, keďže sú u pacientov so schizofréniou často prítomné získané rizikové faktory venóznej 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 opatnosť pri súbežnom užívaní s inými centrálné 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 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.

Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospelých. 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).

Fenylalanín

Olazax tablety obsahujú aspartám, ktorý je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie sledujúce interakcie boli uskutočnené 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 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 (AUC) olanzapínu 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 minimálne 2 hodiny pred, resp. po podaní olanzapínu.

Fluoxetín (inhibítor 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.

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane olanzapínu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

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 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, 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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	Leukopénia Neutropénia	Trombocytopénia ¹¹	
Poruchy imunitného systému				
		Hypersenzitivita ¹¹	Alergická reakcia	
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) Symptómy z vysadenia ^{7,12}	

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
		Bradykardia Predĺženie QT _c (pozri časť 4.4)	Ventrikulárna tachykardia/fibrilá cia, náhle úmrtie (pozri časť 4.4) ¹¹	
Cievne poruchy				
Ortostatická hypotenzia ¹⁰		Tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbokoj žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
		Epistaxa ⁹		
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
	Mierne, prechodné anticholinergné účinky vrátane zápchy a sucha v ústach	Abdominálna distenzia ⁹ Hypersekréci a slinných žliaz ¹¹	Pankreatitída ¹¹	
Poruchy pečene a žlčových ciest				
	Prechodné, asymptomatické zvýšenie pečerňových aminotransferáz (ALT, AST), hlavne na začiatku liečby (pozri časť 4.4)		Hepatitída (vrátane hepatocelulárneh o, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia) ¹¹	
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
	Vyrážka	Fotosenzitívna reakcia Alopécia		Liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou 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	Oneskorené močenie	
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	Priapizmus ¹²	

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		Gynekomasti a/ zväčšenie prsníkov u mužov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Asténia Únava Edém Horúčka ¹⁰			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Zvýšené hladiny prolaktínu ⁸	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatín- fosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gama glutamyltransferáz y ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močovej ¹⁰	Zvýšený celkový bilirubín	Zvýšená alkalická fosfatáza	

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 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 dospieť k záveru, či olanzapín spôsobuje menej často tardívne dyskínezy 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 skúšaní 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 tiež 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 dospievajúcich pacientov do 18 rokov. Hoci sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie porovnávajúce dospievajúcich pacientov s dospelými, údaje získané zo štúdií s dospievajúcimi pacientmi boli porovnané s údajmi získanými zo štúdií s dospelými pacientami.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou u dospievajúcich pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) ako u dospelých pacientov alebo nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené len počas krátkodobých klinických štúdií u dospievajúcich pacientov. Zdá sa, že klinicky významný prírastok na hmotnosti ($\geq 7\%$) sa vyskytuje častejšie u dospievajúcich v porovnaní s dospelými pri porovnateľných expozíciách. Výška hmotnostného

prírastku a pomer adolescentných pacientov, u ktorých bol klinicky signifikantný 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 $< 1/10$).

Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Hmotnostný prírastok ¹³ , zvýšená hladina triglyceridov ¹⁴ , zvýšená chuť do jedla. Časté: Zvýšená hladina cholesterolu ¹⁵
Poruchy nervového systému Veľmi časté: Útlm (vrátane: hypersomnie, letargie, somnolencie).
Gastrointestinálne poruchy Časté: Suchosť v ústach.
Poruchy pečene a žľových ciest Veľmi časté: Zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT/AST; pozri časť 4.4).
Vyšetrenia Veľmi časté: Zníženie celkového bilirubínu, zvýšenie GMT, zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu ¹⁶ .

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 $\geq 25\%$ ich 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, 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 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 cholínergické 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, účink 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 vykazoval olanzapín štatisticky významne väčšie zlepšenie ako u negatívnych, tak aj u pozitívnych symptómov.

V medzinárodnej, dvojito zaslepanej, 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 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 placebo 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 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 kombinovaná terapia 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.

Pediatrická populácia

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

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 albumíny 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 klírnsu (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 štúdií 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 hodavcom 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 krýs 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorazovú dávku až do 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Medzi klinické príznaky patrili 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 štúdiu u myši a 1-ročnej štúdiu u potkanov a psov patrili útlm CNS, anticholinergné 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 krýs 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 myši a nešpecifickom poklese leukocytov v krvi u krýs; 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, trombocytopénia 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 mutagénne 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

Manitol E 421
Mikrokryštalická celulóza
Aspartám E951
Krospovidón
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliník blistre v balení po 28 a 56 tabletkách v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/597/002

EU/1/09/597/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. december 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. august 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá tableta obsahuje 10 mg olanzapínu.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 0,35 mg aspartámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'OL' na jednej strane a 'D' na druhej.

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 prispôbované 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 zvážiť postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny

Starší

Podanie nižšej počiatočnej dávky (5 mg/deň) nie je zvyčajne indikované, avšak má sa zvážiť 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 zvážiť 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 adolescentných 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 incidenciu úmrtia v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo (3,5% vs. 1,5%). Vyššia incidenciu 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, malnutricia a dehydratácia, pľúcne ochorenia (napr. pneumónia s alebo bez aspirácie) alebo súčasné užívanie benzodiazepínov. Vyššia incidenciu úmrtia u pacientov liečených olanzapínom v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo bola však od týchto rizikových faktorov nezávislá.

V rovnakých klinických štúdiách boli hlásené cerebrálne 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 cerebrálna 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 dysrhythmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy, 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 známkov 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 glukózy na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane olanzapínu, 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 liečby, 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 olanzapínu by mali byť pravidelne sledované lipidy s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Anticholinergný účinok

Aj keď olanzapín *in vitro* prejavil anticholinergný 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 hypereozinofiíou 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 opatnosť, 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 opatnosť pri súbežnom užívaní s inými centrálné 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 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.

Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospelých. 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).

Fenylalanín

Olazax tablety obsahujú aspartám, ktorý je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie sledujúce interakcie boli uskutočnené 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 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 (AUC) olanzapínu 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 minimálne 2 hodiny pred, resp. po podaní olanzapínu.

Fluoxetín (inhibítor CYP2D6), jednorazové dávky antacida (s obsahom hliníka, horčíka) 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.

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane olanzapínu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramidové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo 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 Oplyvnenie 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 alkalickéj 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 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 Syndróm nepokojných nôh ¹¹	Neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4) ¹² Tardívna dyskinéza Symptómy z vysadenia ^{7, 12}	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
		Bradykardia Predĺženie QT _c (pozri časť 4.4)	Ventrikulárna tachykardia/fibrilácia a, náhle úmrtie (pozri časť 4.4) ¹¹	
Cievne poruchy				
Ortostatická hypotenzia ¹⁰	Ortostatická hypotenzia	Tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbkej		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
		Epistaxa ⁹		
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 eozinofiliou 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 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 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 dyskínezy 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 skúšaní v Integrovannej olanzapínovej databáze.

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

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

¹² Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánných 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 tiež 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, zrkovité 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.

Pediatrická populácia

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

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou u dospievajúcich pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) ako u dospelých pacientov alebo nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené len počas krátkodobých klinických štúdií u dospievajúcich pacientov. Zdá sa, že klinicky významný prírastok na hmotnosti ($\geq 7\%$) sa vyskytuje častejšie u dospievajúcich 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 $< 1/10$).

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: Hmotnostný prírastok¹³, zvýšená hladina triglyceridov¹⁴, zvýšená chuť do jedla.
Časté: Zvýšená hladina cholesterolu¹⁵

Poruchy nervového systému Veľmi časté: Útlm (vrátane: hypersomnie, letargie, somnolencie).
Gastrointestinálne poruchy Časté: Suchosť v ústach.
Poruchy pečene a žľových ciest Veľmi časté: Zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT/AST; pozri časť 4.4).
Vyšetrenia Veľmi časté: Zníženie celkového bilirubínu, zvýšenie GMT, zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu ¹⁶ .

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 $\geq 25\%$ ich 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, 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 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 vykazoval olanzapín štatisticky významne väčšie zlepšenie ako u negatívnych, tak aj u pozitívnych symptómov.

V medzinárodnej, dvojito zaslepanej, porovnávacej štúdií zahŕňajúcej 1 481 pacientov so schizofreniou, 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 placebo 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 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 kombinovaná terapia olanzapínom spolu s lítiom alebo valproátom štatisticky významne superiorná voči liečbe samotným lítiom alebo valproátom v predĺžení doby do rekurencie bipolárnej poruchy definovanej podľa syndrémových (diagnostických) kritérií.

Pediatrická populácia

Kontrolované údaje o účinnosti s dospelými (vo veku 13 až 17 rokov) sú obmedzené na štúdie s perorálnym olanzapínom pri liečbe schizofrénie (6 týždňov) a mánie v súvislosti s bipolárnou poruchou typu I (3 týždne), ktoré zahŕňali menej ako 200 dospelých. Olanzapín sa podával vo flexibilnej dávke od 2,5 mg až do 20 mg denne. Počas liečby olanzapínom sa zvýšila hmotnosť u dospelých 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 dospelých ako u dospelých. Nie sú k dispozícii kontrolované údaje o pretrvávaní účinku a údaje o dlhodobej bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Informácie o dlhodobej bezpečnosti sú primárne obmedzené na otvorené nekontrolované dáta.

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 albumíny 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 myši bola 210 mg/kg a u krýs 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorazovú dávku až do 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Medzi klinické príznaky patrili 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 myši a 1-ročnej štúdii u potkanov a psov patrili útlm CNS, anticholinergné 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 krýs 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 myši a nešpecifickom poklese leukocytov v krvi u krýs; 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 mutagénne 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

Manitol E 421
Mikrokryštalická celulóza
Aspartám E951
Krospovidón
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliník blistre v balení po 28 a 56 tabletách v škatuľke.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. december 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. august 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 15 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá tableta obsahuje 15 mg olanzapínu.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 0,69 mg aspartámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'OL' na jednej strane, a 'E' na druhej strane.

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 prispôbované 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 zvážiť postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny

Starší

Podanie nižšej počiatočnej dávky (5 mg/deň) nie je zvyčajne indikované, avšak má sa zvážiť 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 zvážiť 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 adolescentných 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 dysrhythmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy, myoglobinúria (rabdomyolýza) a akútnerenálne 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 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 glukózy na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane olanzapínu, 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 liečby, 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 olanzapínu by mali byť pravidelne sledované lipidy s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku liečby, po 12 týždňoch olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Anticholinergný účinok

Aj keď olanzapín *in vitro* prejavil anticholinergný 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 opatrnosť

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

Opatrnosť 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 hypereozinofiiliou 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 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.

Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospelých. 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).

Fenylalanín

Olanzapín obsahuje aspartát, ktorý je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie sledujúce interakcie boli uskutočnené 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 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 (AUC) olanzapínu 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 počiatkovej 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 (inhibítor CYP2D6), jednorazové dávky antacida (s obsahom hliníka, horčíka) 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.

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane olanzapínu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

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 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, anticholinérgné účinky, prechodné asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (pozri časť 4.4), vyrážka, asténia, únava, horúčka, artralgia, zvýšená hladina alkalickéj 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 spontánných 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 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 Syndróm nepokojných nôh ¹¹	Neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4) ¹² Tardívna dyskinéza 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 hlbkej 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 pečňových 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 eozinofiliou 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 alkalickej fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatín-	Zvýšený celkový bilirubín		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
	fosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gama glutamyltransferá zy 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 placebo. U pacientov užívajúcich olanzapín bola, v porovnaní s titrovanými dávkami haloperidolu, menšia incidencia parkinsonizmu, akatázie 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 dyskíniezy 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 skúšaní 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 tiež 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 dospievajúcich pacientov do 18 rokov. Hoci sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie porovnávajúce dospievajúcich pacientov s dospelými, údaje získané zo štúdií s dospievajúcimi pacientmi boli porovnané s údajmi získanými zo štúdií s dospelými pacientmi.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou u dospievajúcich pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) ako u dospelých pacientov alebo nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené len počas krátkodobých klinických štúdií u dospievajúcich pacientov. Zdá sa, že klinicky významný prírastok na hmotnosti ($\geq 7\%$) sa vyskytuje častejšie u dospievajúcich 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 $< 1/10$).

Poruchy metabolizmu a výživy
Veľmi časté: Hmotnostný prírastok ¹³ , zvýšená hladina triglyceridov ¹⁴ , zvýšená chuť do jedla. Časté: Zvýšená hladina cholesterolu ¹⁵
Poruchy nervového systému
Veľmi časté: Útlm (vrátane: hypersomnie, letargie, somnolencie).
Gastrointestinálne poruchy
Časté: Suchosť v ústach.

Poruchy pečene a žľových ciest

Veľmi časté: Zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT/AST; pozri časť 4.4).

Vyšetrenia

Veľmi časté: Zníženie celkového bilirubínu, zvýšenie GMT, zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu¹⁶.

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 $\geq 25\%$ ich 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 % dospievajúcich 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 malígný 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, antimaniacká 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 cholinergné 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. Elektrofyziologické 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 placebo 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 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 kombinovaná terapia 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.

Pediatriká populácia

Kontrolované údaje o účinnosti s dospelými (vo veku 13 až 17 rokov) sú obmedzené na štúdie s perorálnym olanzapínom pri liečbe schizofrénie (6 týždňov) a mánie v súvislosti s bipolárnou poruchou typu I (3 týždne), ktoré zahŕňali menej ako 200 dospelých. Olanzapín sa podával vo flexibilnej dávke od 2,5 mg až do 20 mg denne. Počas liečby olanzapínom sa zvýšila hmotnosť u dospelých 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 dospelých ako u dospelých. Nie sú k dispozícii kontrolované údaje o pretrvávajúcom účinku a údaje o dlhodobej bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Informácie o dlhodobej bezpečnosti sú primárne obmedzené na otvorené nekontrolované dáta.

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 albumíny 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 štúdií 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 myši bola 210 mg/kg a u krýs 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorazovú dávku až do 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Medzi klinické príznaky patrili 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 štúdií u myši a 1-ročnej štúdií u potkanov a psov patrili útlm CNS, anticholinergné 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 krýs 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 myši a nešpecifickom poklese leukocytov v krvi u krýs; 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 mutagénne 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

Manitol E 421
Mikrokryštalická celulóza
Aspartám E951
Krospovidón
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliník blistre v balení po 28 a 56 tabletách v škatuľke.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. december 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. august 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 20 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá tableta obsahuje 20 mg olanzapínu.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 0,92 mg aspartámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'OL' na jednej strane a 'F' na druhej strane.

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 prispôbované 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 zvážiť postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny

Starší

Podanie nižšej počiatočnej dávky (5 mg/deň) nie je zvyčajne indikované, avšak má sa zvážiť 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 zvážiť 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 adolescentných 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 cerebrálne 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 cerebrálna 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 dysrhythmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy, 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 glukózy na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane olanzapínu, 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 liečby, 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 olanzapínu by mali byť pravidelne sledované lipidy s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Anticholinergný účinok

Aj keď olanzapín *in vitro* prejavil anticholinergný 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 hypereozinofiíou 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 opatnosť, 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 opatnosť pri súbežnom užívaní s inými centrálné 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 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.

Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí adospievajúcich. 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).

Fenylalanín

Olazax tablety obsahujú aspartám, ktorý je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie sledujúce interakcie boli uskutočnené 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 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 (AUC) olanzapínu 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 počiatkovej 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 (inhibítor CYP2D6), jednorazové dávky antacida (s obsahom hliníka, horčíka) 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 prídavnejmedikácie 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.

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane olanzapínu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo 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 alkalickéj 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	Ventrikulárna tachykardia/fibriláci	

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		(pozri časť 4.4)	a, náhle úmrtie (pozri časť 4.4) ¹¹	
Cievne poruchy				
Ortostatická hypotenzia ¹⁰		Tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbkej žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
		Epistaxa ⁹		
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 pečenej 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 eozinofiliou 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				
	Erektilná dysfunkcia u mužov Znížené libido u mužov a žien	Amenorea Zväčšenie prsníkov Galaktorea u žien Gynekomastia/ zväčšenie prsníkov u	Priapizmus ¹²	

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		mužov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Asténia Únava Edém Horúčka ¹⁰			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Zvýšené hladiny prolaktínu ⁸	Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatín-fosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gama glutamyltransferázy ¹ ⁰ Vysoká hladina kyseliny močovej ¹⁰	Zvýšený celkový bilirubín		

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 dyskínezy 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 tiež 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 placebo 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.

Pediatrická populácia

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

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou u dospievajúcich pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) ako u dospelých pacientov alebo nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené len počas krátkodobých klinických štúdií u dospievajúcich pacientov. Zdá sa, že klinicky významný prírastok na hmotnosti ($\geq 7\%$) sa vyskytuje častejšie u dospievajúcich 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 $\geq 25\%$ ich 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, 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 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 vykazoval olanzapín štatisticky významne väčšie zlepšenie ako u negatívnych, tak aj u pozitívnych symptómov.

V medzinárodnej, dvojito zaslepanej, 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 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 placebo 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 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 kombinovaná terapia olanzapínom spolu s lítiom alebo valproátom štatisticky významne superiorná voči liečbe samotným lítiom alebo valproátom v predĺžení doby do rekurencie bipolárnej poruchy definovanej podľa syndrémových (diagnostických) kritérií.

Pediatriká populácia

Kontrolované údaje o účinnosti s dospelými (vo veku 13 až 17 rokov) sú obmedzené na štúdie s perorálnym olanzapínom pri liečbe schizofrénie (6 týždňov) a mánie v súvislosti s bipolárnou poruchou typu I (3 týždne), ktoré zahŕňali menej ako 200 dospelých. Olanzapín sa podával vo flexibilnej dávke od 2,5 mg až do 20 mg denne. Počas liečby olanzapínom sa zvýšila hmotnosť u dospelých 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 dospelých ako u dospelých. Nie sú k dispozícii kontrolované údaje o pretrvávajúcom účinku a údaje o dlhodobej bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Informácie o dlhodobej bezpečnosti sú primárne obmedzené na otvorené nekontrolované dáta.

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 albumíny 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 štúdií neboli žiadne rozdiely farmakokinetických parametrov medzi belochmi, Japoncami a Číňanmi.

Pediatrická populácia

Dospievajúci (vek 13 až 17 rokov): Farmakokinetika olanzapínu je podobná u mladistvých 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 krýs 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorazovú dávku až do 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Medzi klinické príznaky patrili 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 štúdií u myší a 1-ročnej štúdií u potkanov a psov patrili útlm CNS, anticholinergné 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 krýs 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 krýs; 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 mutagénne 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

Manitol E 421
Mikrokryštalická celulóza
Aspartám E951
Krospovidón
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliník blistre v balení po 28 a 56 tabletoch v škatuľke.
Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/597/005

EU/1/09/597/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. december 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. august 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.emea.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 výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Fibichova 143
566 17 Vysoké Mýto
Česká republika

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)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 5 mg tablety
olanzapín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 5 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aspartám. Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet
56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

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

Olazax 5 mg tablety

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
ALUMÍNIOVÝ BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 5 mg tablety
olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 7,5 mg tablety
olanzapín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 7,5 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aspartám. Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet
56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

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

Olazax 7,5 mg tablety

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
ALUMÍNIOVÝ BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 7,5 mg tablety
olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 10 mg tablety
olanzapín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 10 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aspartám. Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet
56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

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

Olazax 10 mg tablety

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
ALUMÍNIOVÝ BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 10 mg tablety
olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 15 mg tablety
olanzapín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 15 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aspartám. Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet
56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

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

Olazax 15 mg tablety

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
ALUMÍNIOVÝ BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 15 mg tablety
olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 20 mg tablety
olanzapín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 20 mg olanzapínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aspartám. Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet
56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

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

Olazax 20 mg tablety

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
ALUMÍNIOVÝ BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Olazax 20 mg tablety
olanzapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľa

Olazax 5 mg tablety
Olazax 7,5 mg tablety
Olazax 10 mg tablety
Olazax 15 mg tablety
Olazax 20 mg 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 pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je Olazax a na čo sa používa

Olazax obsahuje liečivo olanzapín. Olazax 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 sklúčenosť (depresiu), úzkosť alebo napätie.
- Mierne až závažné manické epizódy, stav s príznakmi vzrušenia alebo eufórie.

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

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Olazax

Neužívajte Olazax

- 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 sťažené dýchanie. Ak toto u vás nastane, povedzte to svojmu lekárovi.
- ak vám boli predtým diagnostikované očné problémy, ako sú niektoré druhy glaukómu (vysoký vnútroočný tlak).

Upozornenia a opatrenia

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

- Užívanie Olazaxu 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 Olazaxu, oznámte to svojmu lekárovi.
- Veľmi zriedkavo 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 Olazax sa pozorovalo priberanie na váhe. Spolu s lekárom by ste si mali pravidelne kontrolovať vašu hmotnosť. Zvážte odporúčanie dietológa alebo v prípade potreby pomoc pri zostavovaní jedálnička.
- U pacientov užívajúcich Olazax sa pozorovali vysoká hladina cukru v krvi a vysoká hladina tukov v krvi (triglyceridov a cholesterolu). Predtým, ako začnete užívať Olazax a pravidelne počas liečby vám musí lekár spraviť krvné testy na kontrolu cukru v krvi a na niektoré hodnoty tukov v krvi.
- 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 ošetrojúcemu 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 ošetrojúcemu lekárovi, že ste v minulosti prekonali mozgovú porážku alebo „malú mozgovú príhodu“.

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

Deti a dospievajúci

Olazax nie je určený pre pacientov vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Olazax

Počas liečby Olazaxom užívajte iné lieky len so súhlasom vášho lekára. Súbežné užívanie Olazaxu s antidepresívami alebo liekmi proti úzkosti, či nespavosti (trankvilizérmi), 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 Olazaxu.

Olazax a alkohol

Počas liečby Olazaxom nepite žiaden alkohol, keďže Olazax v kombinácii s alkoholom môže spôsobovať ospalosť.

Tehotenstvo a dojčenie

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

Tento liek vám nemá byť podaný v prípade, ak dojčíte, keďže malé množstvá Olazaxu môžu prejsť do materského mlieka.

Nasledujúce príznaky sa môžu objaviť u novorodencov, ktorých matky v poslednom trimestri (posledné tri mesiace ich tehotenstva) užívali Olazax: 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 Olazaxom môže spôsobovať pocit ospalosti. V tomto prípade nevedzte vozidlá alebo neobsluhujte stroje. Označte to lekárovi.

Olazax obsahuje aspartám, ktorý je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre ľudí trpiacich fenylketonúriou.

3. Ako užívať Olazax

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

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

Olazax 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. Tablety Olazaxu sú určené na vnútorné užitie. Tablety Olazaxu prehltnite celé s malým množstvom vody.

Ak užijete viac Olazaxu, ako máte

U pacientov, ktorí užili viac Olazaxu, 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, potenie, svalová stuhnutosť a malátnosť alebo ospalosť, 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 Olazax

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

Ak prestanete užívať Olazax

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

Ak náhle prestanete užívať Olazax, 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 neprejavujú u každého.

Ihneď oznámte 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 viac ako 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, zadržovanie 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 kŕč (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.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu ovplyvniť až 1 z 10 000) zahŕňajú závažné alergické reakcie ako sú liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm). DRESS sa najprv prejavuje príznakmi chrípky s vyrážkou na tvári a potom rozšírenou vyrážkou, vysokými teplotami, zväčšenými uzlinami, zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov, ktoré sú viditeľné v pečeňových testoch a zvýšeným počtom bielych krviniek (eozinofíliou).

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 Olazax zhoršovať jej príznaky.

Hlásenie vedľajších 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 Olazax

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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 Olazax obsahuje

- Liečivo je olanzapín.
Každá tableta obsahuje 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg alebo 20 mg liečiva.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), mikrokryštalická celulóza, aspartám (E951), krospovidón, magnéziumstearát.

Ako vyzerá Olazax a obsah balenia

Olazax 5 mg sú žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'B' na jednej strane.

Olazax 7,5 mg sú žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'C' na jednej strane.

Olazax 10 mg sú žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'OL' na jednej strane a 'D' na druhej strane.

Olazax 15 mg sú žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'OL' na jednej strane a 'E' na druhej strane.

Olazax 20 mg sú žlté, okrúhle, ploché tablety so skoseným okrajom s vyrazeným 'OL' na jednej strane a 'F' na druhej strane.

Tablety Olazaxu 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg sú dostupné v hliníkových blistroch obsahujúcich 28 & 56 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v.

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