

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olazax 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg olanzapinum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 0,23 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem, s vyražením 'B' na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být

podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší populace

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

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není obvykle třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí. Metabolismus olanzapinu může být kouřením indukován. Doporučuje se klinické sledování, a v případě potřeby může být zváženo zvýšení dávky olanzapinu (viz bod 4.5).

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, který zpomaluje metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek by mělo být obezřetné, i když je indikované. (Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a mladistvím ve věku do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u adolescentních pacientů byly hlášeny vyšší hodnoty přibývání na váze a hladin lipidů a prolaktinu než ve studiích u dospělých (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

Olanzapin se nedoporučuje u pacientů s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod.

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

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemické ataky), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3%

vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje.

V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo.

V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem.

Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání.

Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

Ačkoliv byla in vitro prokázána anticholinergní aktivita, zkušenosti během klinických studií ukázaly nízkou incidenci souvisejících příhod. Protože klinické zkušenosti s podáváním olanzapinu u pacientů

s jiným souběžným onemocněním jsou omezené, doporučuje se zvýšená pozornost, pokud je olanzapin předepisován pacientům s hypertrofií prostaty, paralytickým ileem nebo podobnými stavy.

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST.

U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Přerušení léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

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

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Fenylalanin

Olazax tablety obsahují aspartam, který je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřáček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů.

U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacín, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu.

Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

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

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v stacionárním stavu byla odhadnuta na 1,8% z dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg).

Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

Fertilita

Účinky na fertilitu nejsou známy (viz bod 5.3 Preklinické informace).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
	Eozinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombocytopenie ¹¹	
Poruchy imunitního systému				
		Hypersenzitivita ¹¹		
Poruchy metabolismu a výživy				
Přibývání na váze ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridů ^{2,5} Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) ¹¹	Hypotermie ¹²	
Poruchy nervového systému				
Ospalost	Závratě Akatie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskineze ⁶	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí ¹¹ Dystonie (včetně okulogyrické krize) ¹¹ Tardivní dyskineze ¹¹ Amnézie ⁹ Dysartrie Koktání ¹¹ Syndrom neklidných nohou ¹¹	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4)- ¹² Příznaky z vysazení ^{7, 12}	
Srdeční poruchy				
		Bradykardie Prodloužení QT _c intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlá smrt (viz bod 4.4)- ¹¹	
Cévní poruchy				
Ortostatická hypotenze ¹⁰		Tromboembolismus (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
		Epistaxe ⁹		
Gastrointestinální poruchy				
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze ⁹ Hypersalivace ¹¹	Pankreatitida ¹¹	
Poruchy jater a žlučových cest				

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitis (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater) ¹¹	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie		Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹	
Poruchy ledvin a močových cest				
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				
				Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
	Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů	Priapismus ¹²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰			
Vyšetření				
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l) byly velmi časté.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání.

Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi.

Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05AH03

Farmakodynamické účinky

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

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ($K_i < 100$ nM) pro serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , cholinergní muskarinové receptory (M_1 - M_5), α_1 adrenergní a histaminové H_1 receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na $5HT$, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší in vitro afinitu k serotoninovým $5HT_2$

receptorům než k dopaminovým D₂ a vyšší 5HT₂ než D₂ aktivitu na in vivo modelech. Elektrofyzilogické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhýbací odpověď v předpovědném textu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, tj. v předpovědném testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesilňuje odpověď v “anxiolytickém testu”.

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

Klinická účinnost

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Kontrolovaná data u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezena na krátkodobé studie schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200

dospívajících. Olanzapin byl užíván ve flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den. V průběhu léčby olanzapinem došlo u dospívajících k významně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Velikost změn hladin na

lačno celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Kontrolované údaje o přetrvávání účinku nebo o dlouhodobé bezpečnosti nejsou k dispozici (viz body 4.4 a 4.8). Informace o dlouhodobé bezpečnosti jsou omezeny na nekontrolované údaje z nezaslepených studií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Malá studie vlivu poruchy funkce jater u 6 subjektů s klinicky významnou cirhózou (klasifikace Childs Pugh A (n = 5) a B (n = 1)) prokázala malý vliv na farmakokinetiku perorálně podávaného olanzapinu (jednotlivá dávka 2,5 – 7,5 mg): Subjekty s lehkou až středně těžkou dysfunkcí jater měly ve srovnání se subjekty bez jaterní dysfunkce (n = 3) lehce zvýšenou systémovou clearance a rychlejší poločas eliminace. Mezi subjekty s cirhózou bylo více kuřáků (4/6; 67 %), než mezi subjekty bez jaterní dysfunkce (0/3; 0 %).

Kouření

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku):

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita

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

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

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka).

U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol E421
Mikrokrytalická celulóza
Aspartam E951
Krospovidon
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry v balení po 28 & 56 tabletách v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 11.12.2009

Datum prodloužení registrace: 22.08.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olazax 7,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 7,5 mg olanzapinum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 0,35 mg aspartamu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem s vyražením 'C' na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být

podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší populace

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

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není obvykle třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí. Metabolismus olanzapinu může být kouřením indukován. Doporučuje se klinické sledování, a v případě potřeby může být zváženo zvýšení dávky olanzapinu (viz bod 4.5).

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

(Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a mladistvým ve věku do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u adolescentních pacientů byly hlášeny vyšší hodnoty přibývání na váze a hladin lipidů a prolaktinu než ve studiích u dospělých (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

Olanzapin se nedoporučuje u pacientů s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod.

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

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

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje.

V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo.

V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem.

Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání.

Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST.

U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Přerušení léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

V ročních nebo kratších srovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Přesto riziko pozdní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy pozdní dyskineze by se mělo zvážit snížení dávky

anebo přerušeni podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušeni léčby.

Posturální hypotenze

V klinických studiích byla zřídka u starších pacientů pozorována posturální hypotenze. U pacientů starších 65 let jedoporučeno pravidelně měřit krevní tlak.

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Fenylalanin

Olazax tablety obsahují aspartam, který je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřaček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů.

U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

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

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v stacionárním stavu byla odhadnuta na 1,8% z dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg).

Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

Fertilita

Účinky na fertilitu nejsou známy (viz bod 5.3 Preklinické informace).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
	Eozinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombocytopenie ¹¹	
Poruchy imunitního systému				
		Hypersenzitivita ¹¹		
Poruchy metabolismu a výživy				
Přibývání na váze ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridů ^{2,5} Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) ¹¹	Hypotermie ¹²	
Poruchy nervového systému				
Ospalost	Závratě Akatizie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskineze ⁶	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí ¹¹ Dystonie (včetně okulogyrické krize) ¹¹ Tardivní dyskineze ¹¹ Amnézie ⁹ Dysartrie Koktání ¹¹ Syndrom neklidných nohou ¹¹	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) Příznaky z vysazení ^{7,12}	
Srdeční poruchy				

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
		Bradykardie Prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlá smrt (viz bod 4.4) ¹¹	
Cévní poruchy				
Ortostatická hypotenze ¹⁰		Tromboembolismus (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
		Epistaxe ⁹		
Gastrointestinální poruchy				
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze ⁹ Hypersalivace ¹¹	Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest				
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater) ¹¹	
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie		Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹	
Poruchy ledvin a močových cest				
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím				
				Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
	Erektilní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u	Priapismus ¹²	

Velmi časté	Časté	Méně časté mužů	Vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰			
Vyšetření				
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

<p>Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Přibývání na váze¹³, zvýšené hladiny triglyceridů¹⁴, zvýšená chuť k jídlu. Časté: zvýšené hladiny cholesterolu¹⁵</p>
<p>Poruchy nervového systému Velmi časté: Sedace (zahrnující: hypersomnie, lethargie, ospalost).</p>
<p>Gastrointestinální poruchy Časté: Sucho v ústech</p>
<p>Poruchy jater a žlučových cest Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).</p>
<p>Vyšetření Velmi časté: Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu¹⁵.</p>

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání.

Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi.

Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05AH03

Farmakodynamické účinky

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

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ($K_i < 100$ nM) pro serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , cholinergní muskarinové receptory (M_1 - M_5), α_1 adrenergní a histaminové H_1 receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na $5HT$, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší in vitro afinitu k serotoninovým $5HT_2$ receptorům než k dopaminovým D_2 a vyšší $5HT_2$ než D_2 aktivitu na in vivo modelech. Elektrofyzilogické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhybovací odpověď v předpovědném textu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, tj. v předpovědném testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesilňuje odpověď v "anxiolytickém testu".

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

Klinická účinnost

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Malá studie vlivu poruchy funkce jater u 6 subjektů s klinicky významnou cirhózou (klasifikace Childs Pugh A (n = 5) a B (n = 1)) prokázala malý vliv na farmakokinetiku perorálně podávaného olanzapinu (jednotlivá dávka 2,5 – 7,5 mg): Subjekty s lehkou až středně těžkou dysfunkcí jater měly ve srovnání se subjekty bez jaterní dysfunkce (n = 3) lehce zvýšenou systémovou clearance a rychlejší poločas eliminace. Mezi subjekty s cirhózou bylo více kuřáků (4/6; 67 %), než mezi subjekty bez jaterní dysfunkce (0/3; 0 %).

Kouření

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku):

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích, které trvaly u myši až 3 měsíce a u potkanů a psů až 1 rok, se ukázaly jako hlavní účinky deprese CNS, anticholinergní účinky a hematologické poruchy. Na depresi CNS se vyvinula tolerance. Růstové parametry byly při vysokých dávkách sníženy. Reverzibilní účinky spojené se

zvýšenou hladinou prolaktinu u potkanů zahrnovaly pokles hmotnosti ovárií a uteru, a morfologické změny vaginálního epitelu a prsní žlázy.

Hematologická toxicita

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

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

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka).

U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol E421
Mikrokrytalická celulóza
Aspartam E951
Kros повідon
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry v balení po 28 & 56 tabletách v papírové skládáče.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 11.12.2009
Datum prodloužení registrace: 22.08.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olazax 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 10 mg olanzapinum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 0,46 mg aspartamu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem s vyražením 'OL' na jedné straně a 'D' na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být

podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší populace

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

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není obvykle třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí. Metabolismus olanzapinu může být kouřením indukován. Doporučuje se klinické sledování, a v případě potřeby může být zváženo zvýšení dávky olanzapinu (viz bod 4.5).

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

(Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a mladistvým ve věku do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u adolescentních pacientů byly hlášeny vyšší hodnoty přibývání na váze a hladin lipidů a prolaktinu než ve studiích u dospělých (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

Olanzapin se nedoporučuje u pacientů s psychózou a/nebo poruchami chování souvisejícími s demencí z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod.

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

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

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje.

V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo.

V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem.

Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání.

Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST.

U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Přerušeni léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

V ročních nebo kratších srovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Přesto riziko pozdní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy pozdní dyskineze by se mělo zvážit snížení dávky

anebo přerušeni podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušeni léčby.

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Fenylalanin

Olazax tablety obsahují aspartam, který je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

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

Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

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

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v stacionárním stavu byla odhadnuta na 1,8% z dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg).

Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

Fertilita

Účinky na fertilitu nejsou známy (viz bod 5.3 Preklinické informace).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
	Eozinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombocytopenie ¹¹	
Poruchy imunitního systému				
		Hypersenzitivita ¹¹		
Poruchy metabolismu a výživy				
Přibývání na váze ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridů ^{2,5} Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4). ¹¹	Hypotermie ¹²	
Poruchy nervového systému				
Ospalost	Závratě Akatie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskineze ⁶	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí ¹¹ Dystonie (včetně okulogyrické krize) ¹¹ Tardivní dyskineze ¹¹ Amnézie ⁹ Dysartrie Koktání ¹¹ Syndrom neklidných nohou ¹¹	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) ¹² Příznaky z vysazení ¹²	
Srdeční poruchy				
		Bradykardie Prodloužení QT _c intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlá smrt (viz bod 4.4). ¹¹	
Cévní poruchy				
Ortostatická hypotenze ¹⁰		Tromboembolismu s (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
		Epistaxe ⁹		
Gastrointestinální poruchy				
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché	Břišní distenze ⁹ Hypersalivace ¹¹	Pankreatitida ¹¹	

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
	ústní sliznice			
Poruchy jater a žlučových cest				
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater) ¹¹	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie		Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹	
Poruchy ledvin a močových cest				
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				
				Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
	Erektilní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů	Priapismus ¹²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰			
Vyšetření				
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu		

¹ Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti bylo pozorováno napříč všemi základními kategoriemi dle BMI (Body Mass Index). Při krátkodobé léčbě (medián trvání 47 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$ velmi časté (22,2%), o $\geq 15\%$ časté (4,2%) a o $\geq 25\%$ bylo méně časté (0,8%). Při

dlouhodobém užívání (nejméně 48 týdnů) bylo u pacientů zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$, o $\geq 15\%$ a o $\geq 25\%$ velmi časté (64,4%, 31,7% , resp. 12,3%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) na vysoké ($\geq 5,17$ mmol/l) byly velmi časté.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání.

Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi.

Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05AH03

Farmakodynamické účinky

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

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ($K_i < 100$ nM) pro serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , cholinergní muskarinové receptory (M_1 - M_5), α_1 adrenergní a histaminové H_1 receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na $5HT$, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší in vitro afinitu k serotoninovým $5HT_2$

receptorům než k dopaminovým D₂ a vyšší 5HT₂ než D₂ aktivitu na in vivo modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhýbací odpověď v předpovědném textu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, tj. v předpovědném testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesilňuje odpověď v “anxiolytickém testu”.

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

Klinická účinnost

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Kontrolovaná data u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezena na krátkodobé studie schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200 dospívajících. Olanzapin byl užíván ve flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den.

V průběhu léčby olanzapinem došlo u dospívajících k signifikantně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Velikost změn hladin na

lačno celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Kontrolované údaje o přetrvávání účinku nebo o dlouhodobé bezpečnosti nejsou k dispozici (viz body 4.4 a 4.8). Informace o dlouhodobé bezpečnosti jsou omezeny na nekontrolované údaje z nezaslepených studií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Malá studie vlivu poruchy funkce jater u 6 subjektů s klinicky významnou cirhózou (klasifikace Childs Pugh A (n = 5) a B (n = 1)) prokázala malý vliv na farmakokinetiku perorálně podávaného olanzapinu (jednotlivá dávka 2,5 – 7,5 mg): Subjekty s lehkou až středně těžkou dysfunkcí jater měly ve srovnání se subjekty bez jaterní dysfunkce (n = 3) lehce zvýšenou systémovou clearance a rychlejší poločas eliminace. Mezi subjekty s cirhózou bylo více kuřáků (4/6; 67 %), než mezi subjekty bez jaterní dysfunkce (0/3; 0 %).

Kouření

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku):

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita

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

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

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka).

U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol E421
Mikrokrytalická celulóza
Aspartam E951
Kros повідon
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry v balení po 28 & 56 tabletách v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 11.12.2009
Datum prodloužení registrace: 22.08.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olazax 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 15 mg olanzapinum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 0,69 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem s vyražením 'OL' na jedné straně a 'E' na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být

podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší populace

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

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není obvykle třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí. Metabolismus olanzapinu může být kouřením indukován. Doporučuje se klinické sledování, a v případě potřeby může být zváženo zvýšení dávky olanzapinu (viz bod 4.5).

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

(Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a mladistvým ve věku do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u adolescentních pacientů byly hlášeny vyšší hodnoty přibývání na váze a hladin lipidů a prolaktinu než ve studiích u dospělých (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

Olanzapin se nedoporučuje u pacientů s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod.

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

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

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje.

V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo.

V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem.

Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání.

Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST.

U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Přerušení léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

V ročních nebo kratších srovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Přesto riziko pozdní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy pozdní dyskineze by se mělo zvážit snížení dávky

anebo přerušeni podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušeni léčby.

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Fenylalanin

Olazax tablety obsahují aspartam, který je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřaček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů.

U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu.

Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

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

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v stacionárním stavu byla odhadnuta na 1,8% z dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg).

Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

Fertilita

Účinky na fertilitu nejsou známy (viz bod 5.3 Preklinické informace).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
	aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		poškození jater) ¹¹	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie		Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹	
Poruchy ledvin a močových cest				
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím				
				Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
	Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů	Priapismus ¹²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰			
Vyšetření				
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

<p>Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Přibývání na váze¹³, zvýšené hladiny triglyceridů¹⁴, zvýšená chuť k jídlu. Časté: zvýšené hladiny cholesterolu¹⁵</p>
<p>Poruchy nervového systému Velmi časté: Sedace (zahrnující: hypersomnie, lethargie, ospalost).</p>
<p>Gastrointestinální poruchy Časté: Sucho v ústech</p>
<p>Poruchy jater a žlučových cest Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).</p>
<p>Vyšetření Velmi časté: Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu¹⁶.</p>

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání.

Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi.

Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05AH03

Farmakodynamické účinky

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

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ($K_i < 100$ nM) pro serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , cholinergní muskarinové receptory (M_1 - M_5), α_1 adrenergní a histaminové H_1 receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na $5HT$, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší in vitro afinitu k serotoninovým $5HT_2$ receptorům než k dopaminovým D_2 a vyšší $5HT_2$ než D_2 aktivitu na in vivo modelech. Elektrofyzilogické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A_{10}) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A_9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyvíjecí odpověď v předpovědném textu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, tj. v předpovědném testu motorických

nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesilňuje odpověď v “anxiolytickém testu”.

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

Klinická účinnost

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Kontrolovaná data u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezena na krátkodobé studie u schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200 dospívajících. Olanzapin byl užíván ve flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den. V průběhu léčby olanzapinem došlo u dospívajících k signifikantně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Velikost změn hladin na lačno celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Kontrolované

údaje o přetrvávání účinku nebo o dlouhodobé bezpečnosti nejsou k dispozici (viz body 4.4 a 4.8). Informace o dlouhodobé bezpečnosti jsou omezeny na nekontrolované údaje z nezaslepených studií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Malá studie vlivu poruchy funkce jater u 6 subjektů s klinicky významnou cirhózou (klasifikace Childs Pugh A (n = 5) a B (n = 1)) prokázala malý vliv na farmakokinetiku perorálně podávaného olanzapinu (jednotlivá dávka 2,5 – 7,5 mg): Subjekty s lehkou až středně těžkou dysfunkcí jater měly ve srovnání se subjekty bez jaterní dysfunkce (n = 3) lehce zvýšenou systémovou clearance a rychlejší poločas eliminace. Mezi subjekty s cirhózou bylo více kuřáků (4/6; 67 %), než mezi subjekty bez jaterní dysfunkce (0/3; 0 %).

Kouření

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku):

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita

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

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

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samců sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka).

U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol E421
Mikrokrytalická celulóza
Aspartam E951
Krospovidon
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry v balení po 28 & 56 tabletách v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 11.12.2009
Datum prodloužení registrace: 22.08.2014

10 DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olazax 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 20 mg olanzapinum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 0,92 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem s vyražením 'OL' na jedné straně a 'F' na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být

podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší populace

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

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není obvykle třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí. Metabolismus olanzapinu může být kouřením indukován. Doporučuje se klinické sledování, a v případě potřeby může být zváženo zvýšení dávky olanzapinu (viz bod 4.5).

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, který zpomaluje metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek by mělo být obezřetné, i když je indikované. (Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a mladistvým ve věku do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u adolescentních pacientů byly hlášeny vyšší hodnoty přibývání na váze a hladin lipidů a prolaktinu než ve studiích u dospělých (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

Olanzapin se nedoporučuje u pacientů s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod.

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

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

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje.

V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo.

V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem.

Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání.

Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST.

U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Přerušení léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

V ročních nebo kratších srovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Přesto riziko pozdní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy pozdní dyskineze by se mělo zvážit snížení dávky

anebo přerušeni podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušeni léčby.

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Fenylalanin

Olazax tablety obsahují aspartam, který je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřáček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů.

U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

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

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v stacionárním stavu byla odhadnuta na 1,8% z dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg).

Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

Fertilita

Účinky na fertilitu nejsou známy (viz bod 5.3 Preklinické informace).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
	aminotransferáz (ALT, AST) obzvlášť na počátku léčby (viz bod 4.4)		poškození jater) ¹¹	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie		Léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolýza ¹¹	
Poruchy ledvin a močových cest				
		Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				
				Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
	Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů	Priapismus ¹²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰			
Vyšetření				
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

<p>Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Přibývání na váze¹³, zvýšené hladiny triglyceridů¹⁴, zvýšená chuť k jídlu. Časté: zvýšené hladiny cholesterolu¹⁵</p>
<p>Poruchy nervového systému Velmi časté: Sedace (zahrnující: hypersomnie, lethargie, ospalost).</p>
<p>Gastrointestinální poruchy Časté: Sucho v ústech</p>
<p>Poruchy jater a žlučových cest Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).</p>
<p>Vyšetření Velmi časté: Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu¹⁶.</p>

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání.

Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi.

Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05AH03

Farmakodynamické účinky

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

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ($K_i < 100$ nM) pro serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , cholinergní muskarinové receptory (M_1M_5), α_1 adrenergní a histaminové H_1 receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na $5HT$, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší in vitro afinitu k serotoninovým $5HT_2$ receptorům než k dopaminovým D_2 a vyšší $5HT_2$ než D_2 aktivitu na in vivo modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhýbací odpověď v předpovědném textu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které

vyvolávají katalepsii, tj. v předpovědném testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesiluje odpověď v “anxiolytickém testu”.

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

Klinická účinnost

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Kontrolovaná data u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezena na krátkodobé studie schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200 dospívajících. Olanzapin byl užíván ve flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den. V průběhu léčby olanzapinem došlo u dospívajících k signifikantně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Velikost změn hladin na

lačno celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Kontrolované údaje o přetrvávání účinku nebo o dlouhodobé

bezpečnosti nejsou k dispozici (viz body 4.4 a 4.8). Informace o dlouhodobé bezpečnosti jsou omezeny na nekontrolované údaje z nezaslepených studií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Malá studie vlivu poruchy funkce jater u 6 subjektů s klinicky významnou cirhózou (klasifikace Childs Pugh A (n = 5) a B (n = 1)) prokázala malý vliv na farmakokinetiku perorálně podávaného olanzapinu (jednotlivá dávka 2,5 – 7,5 mg): Subjekty s lehkou až středně těžkou dysfunkcí jater měly ve srovnání se subjekty bez jaterní dysfunkce (n = 3) lehce zvýšenou systémovou clearance a rychlejší poločas eliminace. Mezi subjekty s cirhózou bylo více kuřáků (4/6; 67 %), než mezi subjekty bez jaterní dysfunkce (0/3; 0 %).

Kouření

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku):

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita

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

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

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka).

U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol E421
Mikrokrytalická celulóza
Aspartam E951
Krospovidon
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry v balení po 28 & 56 tabletách v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 11.12.2009
Datum prodloužení registrace: 22.08.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Jméno a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

V době udělení registrace, předkládání PSUR není pro tento léčivý přípravek nutné. Avšak držitel rozhodnutí o registraci musí předkládat periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti tohoto léčivého přípravku, pokud je výrobek zařazen do seznamu Unie referenčních dat (EURD list) stanovených v čl. 107c (7) směrnice 2001/83/ES a zveřejněn na Evropském lékovém webovém portálu..

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 5 mg tablety
olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY(TEK)

Jedna tableta obsahuje olanzapinum 5 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta
28 tablet
56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský recept.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLEOVĚ PÍSMU

Olazax 5 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 5 mg tablety
olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM EXPIRACE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. DALŠÍ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 7,5 mg tablety
olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY(TEK)

Jedna tableta obsahuje olanzapinum 7,5 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta
28 tablet
56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský recept.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLEOVĚ PÍSMU

Olazax 7,5 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 7,5 mg tablety
olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM EXPIRACE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. DALŠÍ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 10 mg tablety
olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY(TEK)

Jedna tableta obsahuje olanzapinum 10 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta
28 tablet
56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský recept.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLEOVĚ PÍSMU

Olazax 10 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 10 mg tablety
olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM EXPIRACE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. DALŠÍ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 15 mg tablety
olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY(TEK)

Jedna tableta obsahuje olanzapinum 15 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta
28 tablet
56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský recept.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLEOVĚ PÍSMU

Olazax 15 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 15 mg tablety
olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM EXPIRACE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. DALŠÍ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 20 mg tablety
olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY(TEK)

Jedna tableta obsahuje olanzapinum 20 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta
28 tablet
56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský recept.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLEOVĚ PÍSMU

Olazax 20 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olazax 20 mg tablety
olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATUM EXPIRACE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. DALŠÍ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

Olanzapinum

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je přípravek OLAZAX a k čemu se používá

Olazax obsahuje účinnou látku olanzapin. Olazax patří do skupiny léků nazývaných antipsychotika a používá se k léčbě následujících stavů:

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

Přípravek Olazax předchází rozvoji těchto příznaků u pacientů s bipolární poruchou, u kterých již dříve manická epizoda odpovídala na léčbu olanzapinem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek OLAZAX užívat

Neužívejte přípravek Olazax

- jestliže jste alergický(á)/přecitlivělý(á) na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Přecitlivělost se projeví jako vyrážka, svědění, opuchlý obličej, oteklé rty nebo dušnost. Dojde-li k tomu po užití přípravku Olazax, oznamte to ošetřujícímu lékaři.
- jestliže trpíte očními problémy, jako je určitý typ glaukomu (zvýšený tlak v oku).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Olazax se poradte se svým lékařem.

- Užití přípravku OLAZAX se u starších pacientů s demencí nedoporučuje, protože může mít vážné nežádoucí účinky.

- Léky tohoto typu mohou způsobovat mimovolní pohyby obličeje nebo jazyka. Dojde-li k tomu po podání přípravku Olazax, oznamte to lékaři.
- Velmi zřídka mohou léky tohoto typu způsobovat horečku, zrychlené dýchání, pocení, svalovou ztuhlost a otupělost nebo ospalost. Dojde-li k tomu, oznamte to ihned lékaři.
- U pacientů užívajících přípravek Olazax byl pozorován nárůst tělesné hmotnosti. Vy i váš lékař byste měli vaši váhu pravidelně kontrolovat. V případě potřeby zvažte konzultaci s dietologem nebo pomoc s dietním plánem.
- U pacientů užívajících přípravek Olazax bylo pozorováno zvýšení hladiny cukru a hladiny tuků (triglyceridy a cholesterol) v krvi. Před zahájením užívání přípravku Olazax a pravidelně v průběhu léčby by váš lékař měl provádět krevní testy pro kontrolu hladiny cukru a některých tuků v krvi.
- Oznamte svému lékaři, pokud se u vás nebo u členů vaší rodiny dříve vyskytly krevní sraženiny, protože užívání léčivých přípravků jako je tento bylo spojeno s tvorbou krevních sraženin.

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

- cévní mozková příhoda nebo malá mozková příhoda (přechodné příznaky cévní mozkové příhody)
 - Parkinsonova nemoc
 - potíže s prostatou
 - střevní neprůchodnost (paralytický ileus)
 - onemocnění jater nebo ledvin
 - krevní onemocnění
 - srdeční onemocnění
 - cukrovka
 - záchvaty
- pokud víte, že v důsledku dlouhotrvajícího těžkého průjmu a zvracení nebo užívání diuretik (tablet na odvodnění), můžete mít nedostatek solí.

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

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

Děti a dospívající

Přípravek Olazax není určen pacientům do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek OLAZAX

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

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

Upozorněte svého lékaře, zejména pokud užíváte:

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

Přípravek Olazax s alkoholem

Během léčby přípravkem Olazax byste neměli pít žádný alkohol, kombinace přípravku společně s alkoholem může způsobovat ospalost.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Tento lék by vám neměl být podán, když kojíte, jelikož se malé množství přípravku Olazax může dostat do mateřského mléka.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek OLAZAX v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

Léčba přípravkem Olazax může způsobovat pocit otupělosti. V tomto případě neřídte motorová vozidla, neobsluhujte stroje a uvědomte svého lékaře.

Přípravek Olazax obsahuje aspartam, který je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

3. Jak se přípravek OLAZAX užívá

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

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

Tablety přípravku Olazax byste měli užívat jednou denně dle rady svého lékaře. Pokuste se tablety užívat vždy ve stejnou denní dobu. Není důležité, zda během jídla či nalačno. Přípravek Olazax tablety je určen k podání ústy. Tablety přípravku Olazax spolkněte celé s trochou vody.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Olazax, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Olazax

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Olazax

Nepřestávejte užívat přípravek pouze proto, že se cítíte lépe. Je důležité, abyste přípravek Olazax užíval/a tak dlouho, jak určil váš lékař.

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

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

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

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

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

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

Velmi vzácné nežádoucí účinky (projevují se až u 1 osoby z 10 000) zahrnují závažné alergické reakce, jako je léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). DRESS se zpočátku projevuje příznaky podobnými chřipce a vyrážkou v obličeji s následným rozšířením vyrážky, vysokou horečkou, zvětšením lymfatických uzlin, vzestupem hladin jaterních enzymů zjištěných při vyšetření krve a rovněž zvýšením počtu určitého typu bílých krvinek v krvi (eozinofilie).

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

U pacientů s Parkinsonovou chorobou může Olazax zhoršovat její příznaky.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek OLAZAX uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C

Prosíme, vraťte nepoužitelné léčivo do lékárny.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Olazax obsahuje

- Léčivou látkou je olanzapinum.
- Jedna tableta přípravku Olazax obsahuje 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg nebo 20 mg léčivé látky.
- Dalšími pomocnými látkami jsou: Mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza, aspartam (E 951), krospovidon a magnesium-stearát.

Jak přípravek Olazax vypadá a co toto balení obsahuje

5 mg:

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem, s vyražením 'B' na jedné straně.

7,5 mg:

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem s vyražením 'C' na jedné straně.

10 mg:

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem s vyražením 'OL' na jedné straně a 'D' na straně druhé.

15 mg:

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem s vyražením 'OL' na jedné straně a 'E' na straně druhé.

20 mg:

Žluté, okrouhlé, ploché tablety se zkoseným okrajem s vyražením 'OL' na jedné straně a 'F' na straně druhé.

Olazax 5mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg je dostupný v aluminiových blistrech po 28 & 56 tabletách v balení.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.