

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Olanzapine Accord 5 mg filmom obalené tablety
Olanzapine Accord 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 mg:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza 56,24 mg

10 mg:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza 112,48 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

5 mg:

Biele alebo takmer biele okrúhle bikonvexné a filmom obalené tablety s priemerom 6,4 mm, s vyrytým nápisom „O1“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

10 mg:

Biele alebo takmer biele okrúhle bikonvexné a filmom obalené tablety s priemerom 8,0 mm, s vyrytým nápisom „O3“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Olanzapine Accord je indikovaný na liečbu schizofrénie.

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

Olanzapine Accord je indikovaný na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí

Schizofrénia: Odporúčaná začiatková dávka Olanzapínu Accord je 10 mg/deň.

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

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

V priebehu liečby schizofrénie, manických epizód a prevencie rekurencie bipolárnej poruchy môže byť denné dávkovanie následne prispôsobované na základe individuálneho klinického stavu v rozmedzí 5 – 20 mg/deň. Zvýšenie na vyššiu ako odporúčanú počiatkovú dávku sa odporúča len po patričnom opätovnom klinickom zhodnotení a nemalo by sa spravidla objaviť v intervaloch kratších ako 24 hodín.

Olanzapín accord sa môže podávať bez ohľadu na jedlo, pretože absorpcia nie je ovplyvnená stravou. Pri vysadení olanzapínu je potrebné zvážiť postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene

U týchto pacientov je vhodné zvážiť nižšiu začiatkovú dávku (5 mg). V prípade miernej nedostatočnej činnosti pečene (cirhóza, Childova-Pughova trieda A alebo B) má byť začiatková dávka 5 mg a zvyšovať sa má len s opatrnosťou.

Fajčiari

Nefajčiarom, v porovnaní s fajčiarmi, nie je zvyčajne potrebné upravovať začiatkovú dávku a dávkovacie rozpätie. Fajčenie môže indukovať metabolizmus olanzapínu. Odporúča sa klinické monitorovanie a v nevyhnutných prípadoch je možné zvážiť zvýšenie dávok olanzapínu (pozri časť 4.5).

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

(Pozri časti 4.5 a 5.2)

Pediatrická populácia

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Psychóza súvisiaca s demenciou a/alebo poruchy správania

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

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

Parkinsonova choroba

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

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

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

Hyperglykémia a diabetes

Menej často bola hlásená hyperglykémia a/alebo exacerbácia preexistujúceho diabetu, príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, v niekoľkých prípadoch vedúcou aj k úmrtiu pacientov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch tomu predchádzalo zvýšenie telesnej hmotnosti, čo mohlo byť predispozičným faktorom.

Odporúča sa príslušné klinické monitorovanie s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. meranie hladiny glukózy v krvi na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každý rok.

U pacientov liečených akýmikoľvek antipsychotickými liekmi, vrátane Olanzapine Accord, sa majú sledovať prejavy a symptómy hyperglykémie (akými sú napríklad polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom alebo s rizikovými faktormi pre vývoj diabetu majú byť pravidelne sledovaní kvôli možnému zhoršovaniu sa glukózovej regulácie. Hmotnosť sa má sledovať pravidelne, napr. na začiatku, po 4, 8 a 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každého štvrt' roka.

Zmeny lipidov

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

Anticholinergný účinok

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

Funkcia pečene

Často, najmä na začiatku liečby, bolo pozorované prechodné asymptomatické zvýšenie hladiny pečeňových aminotransferáz, ALT (alanínaminotransferáza) a AST (aspartátaminotransferáza). Zvýšená opatrnosť a ďalšie sledovanie je potrebné u pacientov so zvýšenými hodnotami ALT a/alebo AST, u pacientov s prejavmi a príznakmi poruchou funkcie pečene, u pacientov s preexistujúcimi stavmi spojenými s obmedzenou funkčnou rezervou pečene a u pacientov liečených potenciálne hepatotoxickými liekmi. Ak sa u pacientov diagnostikuje hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia pečene) liečba olanzapínom sa má ukončiť.

Neutropénia

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

Ukončenie liečby

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

QT interval

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

Trombembólia

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

Celkový účinok na CNS

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

Záchvaty

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

Tardívna dyskinéza

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

Posturálna hypotenzia

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

Náhla srdcová smrť

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

Pediatrická populácia

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

Laktóza

Olanzapine Accord filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie ovplyvňujúce olanzapín

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

Indukcia CYP1A2

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

Inhibícia CYP1A2

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

Zníženie biologickej dostupnosti

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

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

Možné ovplyvnenie účinku iných liekov olanzapínom

Olanzapín môže antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

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

Olanzapín nevykazoval žiadnu interakciu so súbežne podávaným lítiom alebo biperidénom.

Terapeutické monitorovanie plazmatických hladín valproátu neukázalo, že by pri začatí súbežného podávania olanzapínu bola požadovaná úprava dávkovania valproátu.

Všeobecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Novorodenci, ktorí boli vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane olanzapínu) počas tretieho trimestra gravidity matky sú vystavení riziku vedľajších reakcií vrátane extrapyramidálnych príznakov a/alebo príznakov z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania od

pôrodu. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch dojčenia. Novorodenci majú byť preto dôsledne sledovaní.

Dojčenie

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

Fertilita

Účinky na fertilitu sú neznáme (predklinické informácie nájdete v časti 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nakoľko olanzapín môže spôsobiť ospalosť a závraty, pacienti musia byť opatrní pri obsluhu strojov, vrátane vedenia motorových vozidiel.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Dospelí

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (pozorované u ≥ 1 % pacientov) spojené s užívaním olanzapínu v klinických skúšaní boli ospalosť, nárast telesnej hmotnosti, eozinofília, zvýšenie hladiny prolaktínu, cholesterolu, glukózy a triglyceridov (pozri časť 4.4), glukozúria, zvýšená chuť do jedla, závrat, akatízia, parkinsonizmus, leukopénia, neutropénia (pozri časť 4.4), dyskinéza, ortostatická hypotenzia, anticholinergné účinky, prechodné asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (pozri časť 4.4), vyrážka, asténia, únava, horúčka, artralgia, zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy, vysoké hodnoty gamaglutamyltransferázy, vysoké hodnoty kyseliny močovej, vysoké hodnoty kreatínfosfokinázy a edém.

Tabuľka nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie a laboratorne vyšetrenia získané zo spontánnych hlásení a z klinických skúšaní. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
	Eozinofília Leukopénia ¹⁰ Neutropénia ¹⁰		Trombocytopénia ¹¹	
Poruchy imunitného systému				
		Precitlivosť ¹¹		
Poruchy metabolizmu a výživy				
Zvýšenie telesnej hmotnosti ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny	Vznik alebo exacerbácia diabetu príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, vrátane	Hypotermia ¹²	

	triglyceridov ^{2,5} Glukozúria Zvýšená chuť do jedla	niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.4) ¹¹		
Poruchy nervového systému				
Ospalosť	Závrat Akatízia ⁶ Parkinsonizmus ⁶ Dyskinéza ⁶	Záchvaty, pričom väčšinou bol hlásený ich výskyt v anamnéze alebo rizikové faktory pre ich vznik ¹¹ Dystónia (vrátane kruhových pohybov očných gúľ) ¹¹ Tardívna dyskinéza ¹¹ Amnézia ⁹ Dyzartria Zajakávanie ¹¹ Syndróm nepokojných nôh ¹¹	Neuroleptický malígný syndróm (pozri časť 4.4) ¹² Symptómy z vysadenia lieku ^{7, 12}	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
		Bradykardia Predĺženie QTc (pozri časť 4.4)	Ventrikulárna tachykardia/fibrilácia, náhle úmrtie (pozri časť 4.4) ¹¹	
Poruchy ciev				
Ortostatická hypotenzia ¹⁰		Tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbokoj žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
		krvácanie z nosa ⁹		
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
	Mierne, prechodné anticholinergné účinky vrátane zápchy a sucha v ústach	Abdominálna distenzia ⁹ Hypersekrécia slinných žliaz ¹¹	Pankreatitída ¹¹	
Poruchy pečene a žlčových ciest				
	Prechodné, asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT, AST), hlavne na začiatku liečby (pozri časť 4.4)		Hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia pečene) ¹¹	
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
	Vyrážka	Fotosenzitívna reakcia, Alopecia		Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
	Artralgia ⁹		Rabdomyolýza ¹¹	

Poruchy obličiek a močových ciest				
		Inkontinencia moču retencia moču Oneskorené močenie ¹¹		
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období				
				Syndróm z vysadenia lieku u novorodencov (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
*	Erektálna dysfunkcia u mužov Znížené libido u mužov a žien	Amenorea Zväčšenie prsníkov Galaktorea u žien Gynekomastia/zväčšenie prsníkov u mužov	Priapizmus ¹²	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Asténia Únava Edém Horúčka ¹⁰			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktínu ⁸	Zvýšená alkalická fosfatáza ¹⁰ Vysoká kreatínfosfokináza ¹¹ Vysoká gamaglutamyltransferáza ¹⁰ Vysoká kyselina močová ¹⁰	Zvýšený celkový bilirubín		

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹Nežiaduci účinok identifikovaný v klinických skúšaníach v rámci integrovanej databázy Olanzapine.

¹⁰Ako bolo vyhodnotené hodnotami nameranými v klinických skúšaníach v rámci integrovanej databázy Olanzapine.

¹¹Nežiaduci účinok identifikovaný v rámci spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh, s častotou určenou pomocou integrovanej databázy Olanzapine.

¹²Nežiaduci účinok identifikovaný v rámci spontánnych hlásení po uvedení lieku do obehu, s častotou odhadnutou za pomoci integrovanej databázy Olanzapinu na hornej hranici 95% intervalu spoľahlivosti.

Dlhodobá expozícia (aspoň 48 týždňov)

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

Ďalšie informácie o osobitných populáciách

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

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

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

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

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

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Prejavvy a symptómy

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

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

Liečba

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamické účinky

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

V štúdií s jednorazovou perorálnou dávkou (10 mg) a sledovaním pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) u zdravých dobrovoľníkov obsadzoval olanzapín viac 5HT_{2A} receptory ako dopamínové D₂ receptory. Navyše, v zobrazovacej štúdií Single Photon Emission Computed

Tomography (SPECT) bola miera obsadzovania D₂ receptorov u schizofrenických pacientov odpovedajúcich na olanzapín nižšia ako u pacientov odpovedajúcich na iné antipsychotiká a rizperidón, zatiaľ čo u pacientov odpovedajúcich na klozapín bola porovnateľná.

Klinická účinnosť

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

U zdravých starších jedincov (nad 65 rokov) sa v porovnaní s mladšími jedincami priemerný polčas vylučovania predĺžil (51,8 oproti 33,8 h) a klírens sa znížil (17,5 oproti 18,2 l/h). Farmakokinetické odchýlky pozorované u starších jedincov sú v medziach odchýlok mladších jedincov. U 44 schizofrenických pacientov starších ako 65 rokov sa pri dávkach 5 – 20 mg/deň nepozoroval zvýšený výskyt nežiaducich udalostí.

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Fajčiari

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

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

V klinickej štúdií neboli zaznamenané žiadne rozdiely vo farmakokinetických parametroch medzi belochmi, Japoncami a Číňanmi.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita (po jednorazovom podaní)

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

Toxicita po opakovanom podaní

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

Hematologická toxicita

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

Reprodukčná toxicita

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

Mutagenita

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

Karcinogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
krospovidón

hydroxypropylcelulóza
stearan horečnatý

Obal tablety:

5 mg, 10 mg:
hypromelóza (E464)
makrogol
oxid titaničitý (E171)
polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 mg, 10 mg: Alu/Alu blistre po 15, 28, 30, 35, 56 alebo 70 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Olanzapine Accord 5 mg filmom obalené tablety: 68/0719/11-S
Olanzapine Accord 10 mg filmom obalené tablety: 68/0721/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. apríla 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2021