**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1**. **NÁZOV LIEKU**

OLPINAT 5 mg

OLPINAT 10 mg

filmom obalené tablety

**2**. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

OLPINAT 5 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg olanzapínu (olanzapinum).

OLPINAT 10 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg olanzapínu (olanzapinum).

Pomocné látky so známym účinkom:

OLPINAT 5 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 159,9 mg monohydrátu laktózy a 0,0384 mg sójového lecitínu.

OLPINAT 10 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 319,8 mg monohydrátu laktózy a 0,0768 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3.** **LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta

OLPINAT 5 mg: Biele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 7,9 − 8,1 mm.

OLPINAT 10 mg: biele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 9,9 − 10,1 mm.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

**Dospelí**

Olanzapín je indikovaný na liečbu schizofrénie.

Olanzapín je účinný pri udržaní klinického zlepšenia počas pokračujúcej terapie u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na úvodnú liečbu.

Olanzapín je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej manickej epizódy.

Olanzapín je indikovaný na prevenciu rekurencie u pacientov s bipolárnou poruchou, ktorí v manickej epizóde odpovedali na liečbu olanzapínom (pozri časť 5.1).

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

**Dávkovanie**

Dospelí

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

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

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

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

***Osobitné skupiny pacientov***

*Starší pacienti*

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

u pacientov vo veku 65 rokov a viac, ak to ich klinický stav vyžaduje (pozri časť 4.4).

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene*

U týchto pacientov je vhodné zvážiť nižšiu počiatočnú dávku (5 mg). V prípade mierneho poškodenia

pečene (cirhóza, Childovo-Pughovo skóre: trieda A alebo B) má byť počiatočná dávka 5 mg a zvyšovať sa má len s opatrnosťou.

*Fajčiari*

Nefajčiarom, v porovnaní s fajčiarmi, nie je zvyčajne potrebné upravovať počiatočnú dávku

a dávkovacie rozpätie. Metabolizmus olanzapínu sa môže fajčením indukovať. Odporúča sa ho

klinicky sledovať a ak je to potrebné, zvážiť zvýšenie dávky olanzapínu (pozri časť 4.5).

Pri prítomnosti viac ako jedného faktora, ktorý môže spomaľovať metabolizmus (ženské pohlavie,

vyšší vek, nefajčenie) sa má zvážiť zníženie počiatočnej dávky. Zvyšovanie dávky u týchto osôb, ak je

indikované, musí byť opatrné.

(Pozri časti 4.5 a 5.2)

*Pediatrická populácia*

Olanzapín sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov kvôli nedostatočným

údajom o bezpečnosti a účinnosti. Vyšší stupeň prírastku 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).

Spôsob podávania

Olanzapín sa môže užívať nezávisle od jedla, pretože jedlo nemá vplyv na jeho absorpciu. Pacienti majú prehltnúť celé tablety a zapiť vodou.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so známym rizikom glaukómu s úzkym uhlom.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

**Psychóza súvisiaca s demenciou a/alebo poruchy správania**

Olanzapín sa neodporúča používať u pacientov s psychózou a/alebo s poruchami správania súvisiacimi s demenciou z dôvodu zvýšenej mortality a rizika cerebrovaskulárnych príhod.

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

V rovnakých klinických štúdiách boli hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce príhody (CVAE napr. mozgová porážka, tranzitórny ischemický atak), vrátane úmrtí. U pacientov liečených olanzapínom bol v porovnaní s pacientmi 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 nad 75 rokov a vaskulárna/zmiešaná demencia boli zistené ako rizikové faktory pre CVAE v súvislosti s liečbou olanzapínom. Účinnosť olanzapínu v týchto štúdiách nebola stanovená.

**Parkinsonova choroba**

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

**Neuroleptický malígny syndróm (NMS)**

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

**Hyperglykémia a diabetes**

Menej často bola hlásená hyperglykémia a/alebo exacerbácia preexistujúceho diabetu, príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, v niekoľkých prípadoch vedúcou aj k úmrtiam pacientov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch tomu predchádzalo zvýšenie telesnej hmotnosti, čo mohlo byť predispozičným faktorom. Odporúča sa príslušné klinické monitorovanie s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. meranie hladiny krvnej glukózy na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch.

U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotickým liekom vrátane OLPINATU je potrebné sledovať príznaky a symptómy hyperglykémie (akými sú napríklad polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť). Pacientov s diabetom a pacientov s rizikovými faktormi pre vývoj diabetu treba pravidelne sledovať 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 štvrť roka.

**Zmeny lipidov**

Nežiaduce zmeny lipidov sa pozorovali u pacientov liečených olanzapínom v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Zmeny lipidov sa majú liečiť tak, ako je to klinicky vhodné, najmä u pacientov s dyslipidémiou a u pacientov s rizikovými faktormi pre vývoj porúch lipidového spektra. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotickým liekom vrátane OLPINATU 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 štúdií odhalili nízky výskyt s tým súvisiacich príhod. Keďže sú však klinické skúsenosti s podávaním olanzapínu pacientom s inými súbežnými ochoreniami obmedzené, pri predpisovaní pacientom s hypertrofiou prostaty alebo paralytickým ileom a podobnými stavmi sa odporúča postupovať opatrne.

**Funkcia pečene**

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

**Neutropénia**

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

**Ukončenie liečby**

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

**QT interval**

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

**Tromboembólia**

Časová súvislosť liečby olanzapínom a venóznej tromboembólie bola hlásená menej často (≥ 0,1 % a < 0,01 %). Príčinná súvislosť medzi výskytom venóznej tromboembólie a liečbou olanzapínom nebola stanovená. Napriek tomu, keďže sú u pacientov so schizofréniou často prítomné získané rizikové faktory venóznej tromboembólie, je nutné brať do úvahy všetky možné rizikové faktory VTE, napr. imobilizácia pacientov, a vykonať preventívne opatrenia.

**Celkový účinok na CNS**

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

**Záchvaty**

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

**Tardívna dyskinéza**

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

**Posturálna hypotenzia**

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

**Náhla srdcová smrť**

V postmarketingovom sledovaní olanzapínu boli nahlásené prípady náhlej srdcovej smrti u pacientov

liečených olanzapínom. V retrospektívnej observačnej kohortnej štúdii bolo riziko predpokladanej

náhlej srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom približne dvojnásobné oproti pacientom,

ktorí neužívali antipsychotiká. V danej štúdii bolo riziko pri použití olanzapínu porovnateľné s rizikom

použitia atypických antipsychotík spojených do jednej analýzy.

***Pediatrická populácia***

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospievajúcich. Štúdie s pacientmi 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**

OLPINAT filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Štúdie sledujúce interakcie boli uskutočnené len u dospelých.

**Možné interakcie ovplyvňujúce olanzapín:**

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

**Indukcia CYP1A2:**

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

**Inhibícia CYP1A2:**

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

**Zníženie biologickej dostupnosti**

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

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

**Možný vplyv olanzapínu na iné lieky**

Olanzapín môže antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

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

Olanzapín nevykazoval žiadnu interakciu so súbežne podávaným lítiom alebo biperidenom.

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

**Všeobecná CNS aktivita**

Opatrnosť je potrebná u pacientov konzumujúcich alkohol alebo užívajúcich lieky, ktoré môžu spôsobiť depresiu centrálneho 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 štúdii sa u zdravých dojčiacich žien olanzapín vylučoval do materského mlieka. Priemerná expozícia dieťaťa (mg/kg) v rovnovážnom stave bola odhadnutá na 1,8 % z dávky olanzapínu podanej matke (mg/kg). Pacientky je potrebné poučiť o tom, že počas liečby olanzapínom nesmú dojčiť svoje dieťa.

Fertilita

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

**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 obsluhe strojov, vrátane vedenia motorových vozidiel.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

*Dospelí*

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

Tabuľka nežiaducich reakcií

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

|  |  |
| --- | --- |
| Triedy orgánových systémov | Skupina frekvencií |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** | |
| Časté | Eozinofília  Leukopénia10  Neutropénia10 |
| Zriedkavé | Trombocytopénia11 |
| **Poruchy imunitného systému** | |
| Menej časté | Alergická reakcia11 |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | |
| Veľmi časté | Zvýšenie telesnej hmotnosti1 |
| Časté | Zvýšené hladiny cholesterolu 2,3  Zvýšené hladiny glukózy 4  Zvýšené hladiny triglyceridov 2,5  Glukozúria  Zvýšená chuť do jedla |
| Menej časté | Vznik alebo exacerbácia diabetu príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.4)11 |
| Zriedkavé | Hypotermia12 |
| **Poruchy nervového systému** | |
| Veľmi časté | Ospalosť |
| Časté | Závrat  Akatízia6  Parkinsonizmus6  Dyskinéza6 |
| Menej časté | Záchvaty, pričom väčšinou bol hlásený ich výskyt v anamnéze alebo rizikové faktory pre ich vznik11  Dystónia (vrátane kruhových pohybov očných gúľ) 11  Tardívna dyskinéza11  Amnézia9  Dyzartria  Syndróm nepokojných nôh |
| Zriedkavé | Neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4)12  Symptómy z vysadenia7,12 |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | |
| Menej časté | Bradykardia  Predĺženie QTc (pozri časť 4.4) |
| Zriedkavé | Ventrikulárna tachykardia/fibrilácia, náhle úmrtie (pozri časť 4.4)11 |
| **Poruchy ciev** | |
| Veľmi časté | Ortostatická hypotenzia10 |
| Menej časté | Trombembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbokej žilovej trombózy) (pozri časť pozri časť 4.4) |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | |
| Menej časté | Epistaxa9 |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | |
| Časté | Mierne, prechodné anticholinergné účinky vrátane zápchy a  sucha v ústach |
| Menej časté | Abdominálna distenzia9 Hypersekrécia slinných žliaz11 |
| Zriedkavé | Pankreatitída11 |
|  |  |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** | |
| Časté | Prechodné, asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz  (ALT, AST), hlavne na začiatku liečby (pozri časť 4.4) |
| Zriedkavé | Hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia pečene) 11 |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | |
| Časté | Vyrážka |
| Menej časté | Fotosenzitívna reakcia  Alopécia |
| Neznáme | Reakcia na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | |
| Časté | Artralgia9 |
| Zriedkavé | Rabdomyolýza |
| **Poruchy obličiek a močovej sústavy** | |
| Menej časté | Inkontinencia moču,  Retencia moču  Oneskorené močenie11 |
| **Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období** | |
| Neznáme | Novorodenecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6) |
| **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov** | |
| Časté | Erektilná dysfunkcia u mužov  Znížené libido u mužov a žien |
| Menej časté | Amenorea  Zväčšenie prsníkov  Galaktorea u žien  Gynekomastia /zväčšenie prsníkov u mužov |
| Zriedkavé | Priapismus12 |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | |
| Časté | Asténia  Únava  Edém  Pyrexia10 |
| **Laboratórne a funkčné vyšetrenia** | |
| Veľmi časté: | Zvýšené hladiny prolaktínu8 |
| Časté | Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy10  Vysoká hladina kreatín-fosfokinázy11  Vysoká hladina gamaglutamyltransferázy10  Vysoká hladina kyseliny močovej |
| Zriedkavé | Zvýšený celkový bilirubín |

1 Klinicky signifikantný nárast telesnej hmotnosti sa pozoroval vo všetkých kategóriách východiskovej

hodnoty indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index - BMI). Po krátkodobej liečbe (medián trvania

47 dní) bol nárast telesnej hmotnosti ≥ 7 % pôvodnej telesnej hmotnosti veľmi častý (22,2 %);≥ 15 % častý (4,2 %); a ≥ 25 % menej častý (0,8 %). Zvýšenie telesnej hmotnosti o ≥ 7 %, ≥ 15 % a ≥ 25 %

pôvodnej telesnej hmotnosti bolo veľmi časté (64,4 %, 31,7 % a 12,3 %) u pacientov s dlhodobou

expozíciou (minimálne 48 týždňov).

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

3 Pozorované pri normálnych hladinách nalačno na začiatku (< 5,17 mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú (≥ 6,2 mmol/l). Zmeny celkového cholesterolu nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty (≥ 5,17 – < 6,2 mmol/l) na hodnotu vysokú (≥ 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 (≥ 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 (≥ 2,26 mmol/l). Zmeny triglyceridov nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty (≥ 1,69 mmol/l – < 2,26 mmol/l) na hodnotu vysokú (≥ 2,26 mmol/l) boli veľmi časté.

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

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

8 V klinických štúdiách trvajúcich do 12 týždňov prekročili koncentrácie plazmatického prolaktínu

hornú hranicu normálneho rozmedzia u približne 30 % pacientov liečených olanzapínom s normálnou

počiatočnou hladinou prolaktínu. U väčšiny týchto pacientov boli zvýšenia väčšinou mierne a ostali

pod dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia.

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

10 Vyhodnotené na základe nameraných hodnôt z klinických skúšaní v Integrovanej olanzapínovej

databáze.

11 Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh s frekvenciou určenou

pomocou Integrovanej olanzapínovej databázy.

12Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh s frekvenciou

odhadnutou pri hornom limite 95 % intervalu spoľahlivosti pomocou Integrovanej olanzapínovej

databázy.

Dlhodobá expozícia (aspoň 48 týždňov)

Pomer pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce, klinicky signifikantné 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 skupinách pacientov

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

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

V jednej klinickej štúdii u pacientov v manickej fáze bipolárnej poruchy bola pri liečbe valproátom v kombinácii s olanzapínom incidencia neutropénie 4,1 %; potenciálne prispievajúcim faktorom by mohli byť vysoké plazmatické hladiny valproátu. Súbežné podávanie olanzapínu s lítiom alebo valproátom viedlo ku zvýšeniu výskytu (≥ 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 ≥ 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 ≥ 7 % v porovnaní s počiatočnou hodnotou u 39,9 % pacientov.

*Pediatrická populácia*

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

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

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej

závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: Veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10).

|  |  |
| --- | --- |
| Triedy orgánových systémov | Skupina frekvencií |
| Poruchy metabolizmu a výživy | |
| Veľmi časté | Hmotnostný prírastok13, zvýšená hladina triglyceridov14, zvýšená chuť do jedla. |
| Časté: | Zvýšená hladina cholesterolu15 |
| Poruchy nervového systému | |
| Veľmi časté: | Útlm (vrátane: hypersomnie, letargie, somnolencie). |
| **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 GMT, zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu16. |

13 Po krátkodobej liečbe (medián trvania 22 dní) sa nárast hmotnosti o ≥ 7 % v porovnaní s počiatočnou

telesnou hmotnosťou (kg) vyskytoval veľmi často (40,6 %), o ≥ 15 % v porovnaní s počiatočnou

telesnou hmotnosťou často (7,1 %) a ≥ 25 % často (2,5 %). Pri dlhodobej expozícii (aspoň 24 týždňov)

89,4 % pribralo ≥ 7 %, 55,3 % pribralo ≥ 15 % a 29,1 % pribralo ≥ 25 % pôvodnej telesnej hmotnosti.

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

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

16 Zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu bolo hlásené u 47,4 % mladistvých 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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Príznaky a symptómy

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

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

Liečba predávkovania

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.

**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 (Ki; < 100 nM) - k serotonínovým 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6,  dopamínovým D1, D2, D3, D4, D; cholinergným muskarínovým M1-M5; α1-adrenergným; a histamínovým H1 receptorom. Behaviorálne štúdie na zvieratách preukázali antagonistické pôsobenie olanzapínu na 5HT, dopamínové a cholínergné receptory, čo je v súlade s väzbovým profilom látky. Olanzapín vykazoval *in vitro* väčšiu afinitu k serotonínovým 5HT2 receptorom než k dopamínovým D2 a vyššiu 5HT2 ako D2 aktivitu na *in vivo* modeloch. Elektrofyziologické štúdie ukázali, že olanzapín selektívne znižuje aktivitu mezolimbických (A10) 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 katalepsiu, účinok naznačujúci motorické nežiaduce účinky. Na rozdiel od niektorých iných antipsychotík, olanzapín zvyšuje reaktivitu v „anxiolytickom“ teste.

V štúdii s jednorazovou perorálnou dávkou (10 mg) a sledovaním pomocou pozitrónovej emisnej tomografie (PET) u zdravých dobrovoľníkov obsadzoval olanzapín viac 5HT2A receptory ako dopamínové D2 receptory. Navyše, štúdia využívajúca zobrazovanie pomocou jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie (SPECT) bola miera obsadzovania D2 receptorov u schizofrenických pacientov odpovedajúcich na olanzapín nižšia ako u pacientov odpovedajúcich na iné antipsychotiká a risperidón, zatiaľ čo u pacientov odpovedajúcich na klozapín bola porovnateľná.

Klinická účinnosť

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

V medzinárodnej, dvojito zaslepenej, porovnávacej štúdii zahŕňajúcej 1 481 pacientov so schizofréniou, schizoafektívnymi a príbuznými poruchami a s rôznymi stupňami pridružených depresívnych symptómov (priemerné východiskové skóre 16,6 škály na Montgomery-Asbergovej škále hodnotiacej depresiu) preukázala prospektívna sekundárna analýza zmenu skóre od východiskovej po konečnú hodnotu štatisticky významné zlepšenie (p=0,001) v prospech olanzapínu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

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

V 12-mesačnej štúdii prevencie rekurencie u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri liečbe olanzapínom a boli potom randomizovaní na užívanie olanzapínu alebo placeba, preukázal olanzapín voči placebu 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 štúdii 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 štúdii s kombinovanou terapiou u pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou, ktorí boli stabilizovaní pri liečbe olanzapínom spolu so stabilizátorom nálady (lítium alebo valproát), nebola dlhodobá kombinovaná terapia olanzapínom spolu s lítiom alebo valproátom štatisticky významne superiorná voči liečbe samotným lítiom alebo valproátom v predĺžení doby do rekurencie bipolárnej poruchy definovanej podľa syndrómových (diagnostických) kritérií.

***Pediatrická populácia***

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

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

Distribúcia

Pri plazmatickej koncentrácii 7 až približne 1 000 ng/ml sa olanzapín viaže približne z 93 % na

plazmatické bielkoviny, predovšetkým na albumín a α1-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 účinkov.

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

Fajčiari

U fajčiarov s miernym poškodením pečene, v porovnaní so zdravými nefajčiarmi, sa priemerný polčas vylučovania (39,3 h) predĺžil a klírens (18,0 l/h) sa znížil (48,8 hod resp. 14,1 l/h).

U nefajčiarov oproti fajčiarom (ženy i muži) sa priemerný polčas vylučovania predĺžil (38,6 oproti 30,4 hod) a klírens znížil (18,6 oproti 27,7 l/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 štúdii neboli žiadne rozdiely farmakokinetických parametrov medzi belochmi, Japoncami a Číňanmi.

***Pediatrická populácia***

Dospievajúci (vek 13 až 17 rokov): Farmakokinetika olanzapínu je podobná u dospievajúcich a dospelých. V klinických štúdiách bola priemerná expozícia olanzapínu približne o 27 % vyššia u dospievajúcich. Demografické rozdiely medzi dospievajúcich 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 hlodavcom obsahovali silnú neuroleptickú zložku: hypoaktivitu, kómu, tremor, klonické kŕče, slinenie a pokles telesnej hmotnosti. Stredná letálna dávka u myší bola 210 mg/kg a u krýs 175 mg/kg. Psy tolerovali jednorazovú dávku až do 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Medzi klinické príznaky patril 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 patril útlm CNS, anticholínergné účinky a ochorenia periférnej krvi. Na útlm CNS sa vyvinula tolerancia. Pri vysokých dávkach poklesli parametre rastu. Reverzibilné účinky spojené so zvýšenou hladinou prolaktínu u krýs zahŕňali pokles hmotnosti ovárií a uteru a morfologické zmeny vaginálneho epitelu a mliečnej žľazy.

**Hematologická toxicita**

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

**Reprodukčná toxicita**

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

**Mutagenita**

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

**Karcinogenita**

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

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety

monohydrát laktózy

povidón K30

krospovidón

kopovidón

koloidný oxid kremičitý

magnéziumstearát

Obal tablety

oxid titaničitý (E171)

polyvinylalkohol

mastenec

xantanová guma

sójový lecitín

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/Al/PVC/Al blister.

28, 30, 42, 49 alebo 56 filmom obalených tabliet v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Poľsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

OLPINAT 5 mg: 68/0232/10-S

OLPINAT 10 mg: 68/0233/10-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. apríla 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. septembra 2015

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2020