

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bloonis 5 mg
Bloonis 10 mg
Bloonis 20 mg
orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 5 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 89,15 mg monohydrátu laktózy.

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 178,30 mg monohydrátu laktózy.

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 20 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 356,60 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta.

Bloonis 5 mg: okrúhla, hladká, bikonvexná, žltá, orodispergovateľná tableta.

Bloonis 10 mg: okrúhla, bikonvexná, žltá, orodispergovateľná tableta, na jednej strane s deliacou ryhou a na druhej strane hladká. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Bloonis 20 mg: okrúhla, hladká, bikonvexná, žltá, orodispergovateľná tableta, na jednej strane s deliacou ryhou a na druhej strane s označením „Z“. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Olanzapín je indikovaný na liečbu schizofrénie.

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Schizofrénia

Odporúčaná začiatková dávka olanzapínu 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 afektívnej poruchy

Odporúčaná začiatková 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.

Počas liečby schizofrénie, manickej epizódy a prevencie rekurencie bipolárnej afektívnej poruchy môže byť denné dávkovanie následne upravené podľa individuálneho klinického stavu v rozsahu 5 – 20 mg. Zvýšenie na vyššiu ako odporúčanú začiatkovú dávku sa odporúča len po patričnom opätovnom klinickom zhodnotení a spravidla sa to nemá robiť v intervaloch kratších ako 24 hodín. Pri vysadzovaní olanzapínu sa má zvážiť postupné znižovanie dávky.

Orodispergovateľná tableta olanzapínu je bioekvivalentná filmom obalenej tablete olanzapínu, s podobnou rýchlosťou a rozsahom vstrebávania. Dávkovanie a frekvencia podávania sú rovnaké ako u filmom obalených tabliet olanzapínu. Orodispergovateľné tablety olanzapínu je možné užívať ako náhradu filmom obalených tabliet olanzapínu.

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).

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

U týchto pacientov je vhodné zvážiť nižšiu začiatkovú dávku (5 mg). V prípade miernej nedostatočnosti pečene (cirhóza, Childovo-Pughovo skóre: trieda A alebo B) má byť začiatková dávka 5 mg a zvyšovať sa má len so zvýšenou 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 sledovanie a v prípade potreby sa môže 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, má byť opatrné (pozri časti 4.5 a 5.2).

V prípadoch, kedy sa považuje za nevyhnutné zvýšiť dávku o 2,5 mg, sa majú použiť filmom obalené tablety olanzapínu.

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).

Spôsob podávania

Olanzapín sa môže podávať bez ohľadu na jedlo, pretože absorpcia nie je ovplyvňovaná potravou.

Bloonis orodispergovateľná tableta sa má vložiť do úst, kde sa rýchlo rozpustí v slinách, takže sa dá ľahko prehltnúť. Tiež sa môže bezprostredne pred užitím rozpustiť v pohári plnom vody.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Psychóza súvisiaca s demenciou a/alebo poruchy správania

Olanzapín sa neodporúča podávať pacientom so psychózou súvisiacou s demenciou a/alebo poruchami správania 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-násobne vyššia incidencia úmrtia v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo (3,5 % vs. 1,5 %). Vyššia incidencia úmrtia nesúvisela s dávkou olanzapínu (priemerná denná dávka 4,4 mg) alebo s dĺžkou liečby. Rizikové faktory, ktoré sa môžu podieľať na zvýšenej mortalite u tejto skupiny pacientov, sú vek nad 65 rokov, dysfágia, sedácia, malnutícia a dehydratácia, pľúcne ochorenia (napr. pneumónia s alebo bez aspirácie) alebo súbežné užívanie benzodiazepínov. Vyššia incidencia úmrtia u pacientov liečených olanzapínom v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo bola však od týchto rizikových faktorov nezávislá.

V tých istých klinických štúdiách boli hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce príhody (cerebrovascular adverse events - 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 dostávajúcich placebo, 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 súvisiacej s podávaním dopamínového agonistu u pacientov s Parkinsonovou chorobou. V klinických štúdiách boli 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. Začiatková 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 potencionálne život ohrozujúci stav, ktorý sa objavil v súvislosti s podávaním antipsychotík. Zriedkavé prípady označené ako NMS sa rovnako vyskytli v súvislosti s olanzapínom. Klinické príznaky NMS sú hyperpyrexia, svalová rigidita, zmenený duševný stav a príznaky autonómnej instability (nepravidelný pulz alebo tlak krvi, tachykardia, potenie a srdcová arytmia). Ďalšími

príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatínfosfokinázy, myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Ak sa u pacienta vyvinú znaky a príznaky, ktoré naznačujú prítomnosť NMS, alebo ak má vysokú horúčku nevysvetleného pôvodu bez ďalších klinických príznakov NMS, musia sa vysadiť všetky antipsychotiká vrátane olanzapínu.

Hyperglykémia a diabetes

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

U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane olanzapínu sa majú sledovať znaky a príznaky hyperglykémie (akými sú napríklad polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom alebo pacienti s rizikovými faktormi pre vývoj diabetu majú byť pravidelne sledovaní kvôli možnému zhoršovaniu sa glukózovej regulácie. Pravidelne sa má sledovať hmotnosť, napr. na začiatku, po 4, 8 a 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každý štvrtý rok.

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 lipidov. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane olanzapínu sa majú pravidelne sledovať 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 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 a AST. Zvýšená opatnosť a následné sledovania sú potrebné u pacientov so zvýšenými hodnotami ALT a/alebo AST, u pacientov s príznakmi a prejavmi poruchy 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), má sa liečba olanzapínom ukončiť.

Neutropénia

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

Ukončenie liečby

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

QT interval

V klinických štúdiách bolo u pacientov liečených olanzapínom klinicky významné predĺženie QTc intervalu (korekcia QT podľa Fridericia [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. Potrebná je však opatrnosť, ak sa olanzapín predpisuje spolu 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.

Trombembolizmus

Menej často ($\geq 0,1$ % a < 1 %) bola hlásená časová súvislosť medzi liečbou olanzapínom a výskytom venózneho trombembolizmu. Príčinná súvislosť medzi výskytom venózneho trombembolizmu a liečbou olanzapínom nebola stanovená. Keďže sa však u pacientov so schizofréniou často vyskytujú získané rizikové faktory venózneho trombembolizmu (VTE), je nutné brať do úvahy všetky možné rizikové faktory VTE, napr. imobilizácia pacientov, a vykonať preventívne opatrenia.

Celkový účinok na CNS

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

Záchvaty

Olanzapín sa má používať opatrne u pacientov so záchvatmi v anamnéze alebo u tých, ktorí sú vystavení faktorom, ktoré môžu znižovať prah pre záchvaty. 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 porovnávacích štúdiách trvajúcich jeden rok alebo kratšie sa olanzapín spájal so štatisticky významnou nižšou incidenciou 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 prejavy sa môžu prechodne zhoršiť alebo aj objaviť po prerušení liečby.

Posturálna hypotenzia

V klinických štúdiách olanzapínu sa u starších pacientov zriedkavo pozorovala posturálna hypotenzia. U pacientov starších ako 65 rokov sa odporúča pravidelné meranie krvného tlaku.

Náhla srdcová smrť

Po uvedení olanzapínu na trh 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 olanzapíne porovnateľné s rizikom pri atypických antipsychotikách zahrnutých do súhrnnej 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

Tablety Bloonis obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie ovplyvňujúce olanzapín

Keďže sa olanzapín metabolizuje prostredníctvom CYP1A2, látky, ktoré špecificky indukujú alebo inhibujú tento izoenzým, môžu ovplyvniť farmakokinetiku olanzapínu.

Indukcia CYP1A2

Fajčenie a karbamazepín môžu indukovať metabolizmus olanzapínu, čo môže viesť ku zníženiu koncentrácie olanzapínu. Pozorovali sa zanedbateľné, prípadne len mierne zvýšené hodnoty klirensu 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

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

Zníženie biologickej dostupnosti

Aktívne uhlie znižuje biologickú dostupnosť perorálne podaného olanzapínu o 50 až 60 %, preto sa má užívať najmenej 2 hodiny pred alebo po podaní olanzapínu.

Fluoxetín (inhibitor CYP2D6), jednorazové dávky antacida (s obsahom hliníka, horčíka) alebo cimetidín významne neovplyvňujú farmakokinetiku olanzapínu.

Možné ovplyvnenie účinku iných liekov olanzapínom:

Olanzapín môže antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

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

Olanzapín nevykazoval žiadnu interakciu so súbežne podávaným lítiom alebo biperidonom.

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

Celkový účinok na CNS

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

U pacientov s Parkinsonovou chorobou a demenciou sa neodporúča súbežné užívanie olanzapínu s antiparkinsonikami (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

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. Pacientky je potrebné poučiť o nutnosti informovania svojich lekárov vtedy, ak počas liečby olanzapínom otehotnejú alebo plánujú tehotenstvo. Avšak, vzhľadom na obmedzené skúsenosti u ľudí, sa má olanzapín podávať počas gravidity len vtedy, ak jeho potenciálny prínos pre matku prevýši možné riziko pre plod.

Novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane olanzapínu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramidálnych príznakov a/alebo príznakov z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania po pôrode. Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Dojčenie

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

Fertilita

Účinky na fertilitu nie sú známe (predklinické informácie sú uvedené 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 môže olanzapín spôsobovať ospalosť a závraty, pacienti majú byť opatrní pri obsluhovaní strojov, vrátane motorových vozidiel.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie 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 alkalického fosfatázy, vysoká hladina gama glutamyltransferázy, vysoká hladina kyseliny močovej, vysoká hladina kreatínfosfokinázy a edém.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie a laboratórne vyšetrenia získané zo spontánných hlásení a z klinických štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
	Eozinofília Leukopénia ¹⁰ Neutropénia ¹⁰		Trombocytopénia ¹¹	
Poruchy imunitného systému				
		Hypersenzitivita ¹¹		
Poruchy metabolizmu a výživy				
Zvýšenie telesnej hmotnosti ¹	Zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšené hladiny glukózy ⁴ Zvýšené hladiny triglyceridov ^{2,5} Glukozúria Zvýšená chuť do jedla	Vznik alebo exacerbácia diabetu príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.4) ¹¹	Hypotermia ¹²	
Poruchy nervového systému				
Ospalosť	Závrat Akatízia ⁶ Parkinsonizmus ⁶ Dyskinéza ⁶	Záchvaty, pričom väčšinou bol hlásený ich výskyt v anamnéze alebo rizikové faktory pre ich vznik ¹¹ Dystónia (vrátane kruhových pohybov očných gúľ) ¹¹ Tardívna dyskinéza ¹¹ Amnézia ⁹ Dyzartria Zajakávanie ¹¹ Syndróm nepokojných nôh ¹¹	Neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4) ¹² Príznaky z vysadenia ^{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		Trombembolizmus (vrátane pľúcnej embólie a hlbkej žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
		Epistaxa ⁹		
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
	Mierne, prechodné anticholinergné	Abdominálna distenzia ⁹	Pankreatitída ¹¹	

	účinky vrátane zápchy a sucha v ústach	Hypersekrécia slinných žliaz		
Poruchy pečene a žľazových ciest				
	Prechodné, asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT, AST), hlavne na začiatku liečby (pozri časť 4.4)		Hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia) ¹¹	
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
	Vyrážka	Fotosenzitívna reakcia, Alopecia		Reakcia na liek s eozinofíliou 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				
				Novorodenecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
	Erektálna dysfunkcia u mužov Znížené libido u mužov a žien	Amenorea Zväčšenie prsníkov Galaktorea u žien Gynekomastia / zväčšenie prsníkov u mužov	Priapizmus ¹²	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Asténia Únava Edém Pyrexia ¹⁰			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Zvýšené hladiny prolaktínu ⁸	Zvýšená alkalická fosfatáza ¹⁰ Vysoká hladina kreatínfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gama glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močovej ¹⁰	Zvýšený celkový bilirubín		

- ¹ Klinicky signifikantný nárast telesnej hmotnosti sa pozoroval vo všetkých kategóriách východiskovej hodnoty indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index - BMI). Po krátkodobej liečbe (medián trvania 47 dní) bol nárast telesnej hmotnosti ≥ 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 východiskových hladinách nalačno ($< 5,17$ mmol/l), ktoré dosiahli vysoké hladiny ($\geq 6,2$ 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 dosiahli vysoké hladiny (≥ 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 dosiahli vysoké hladiny ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmeny triglyceridov nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) na hodnotu vysokú ($\geq 2,26$ mmol/l) boli veľmi časté.
- ⁶ V klinických štúdiách bol výskyt parkinsonizmu a dystónie u pacientov liečených olanzapínom početne vyšší, ale štatisticky sa 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 tardívnych extrapyramídových príznakoch v osobnej anamnéze, nie je možné v súčasnosti zistiť, či olanzapín spôsobuje menej často tardívne dyskinézy a/alebo ďalšie tardívne extrapyramídové syndrómy.
- ⁷ Akútne symptómy, ako sú potenie, nespavosť, tremor, úzkosť, nauzea a vracanie, boli hlásené po náhlom ukončení liečby olanzapínom.
- ⁸ V klinických štúdiách trvajúcich do 12 týždňov prekročili koncentrácie plazmatického prolaktínu hornú hranicu normálneho rozmedzia u približne 30 % pacientov liečených olanzapínom s normálnou počiatočnou hladinou prolaktínu. U väčšiny týchto pacientov boli zvýšenia väčšinou mierne a ostali pod dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia.
- ⁹ Nežiaduca udalosť pozorovaná v klinických skúšaniach v Integrovannej olanzapínovej databáze.
- ¹⁰ Vyhodnotené na základe nameraných hodnôt z klinických skúšaní v Integrovannej olanzapínovej databáze.
- ¹¹ Nežiaduca udalosť pozorovaná zo spontánnych hlásení po uvedení olanzapínu na trh, s frekvenciou určenou pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.
- ¹² Nežiaduca udalosť pozorovaná zo spontánnych hlásení po uvedení olanzapínu na trh, s frekvenciou odhadnutou pri hornom limite 95 % intervalu spoľahlivosti pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.

Dlhodobá expozícia (aspoň 48 týždňov)

Pomer pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce, klinicky 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 časť 4.4). Veľmi časté nežiaduce reakcie pri užívaní olanzapínu u tejto skupiny pacientov boli abnormálna chôdza a

pády. Často boli pozorované pneumónia, zvýšená telesná teplota, letargia, erytém, zrakové halucinácie a inkontinencia moču.

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

V jednej klinickej štúdii u pacientov v manickej fáze bipolárnej afektívnej 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 (≥ 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 pacientov do 18 rokov. Hoci sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie zamerané na porovnanie dospievajúcich pacientov s dospelými, údaje získané zo štúdií s dospievajúcimi pacientmi sa porovnali 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 pri dlhodobej expozícii (aspoň 24 týždňov) vyšší ako pri krátkodobej expozícii.

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

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

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 $\geq 1,467$ mmol/l a zmeny triglyceridov nalačno z hraničnej počiatočnej hodnoty ($\geq 1,016$ mmol/l – $< 1,467$ mmol/l) na $\geq 1,467$ mmol/l.
- 15 Zmeny hladín celkového cholesterolu nalačno z normálnej počiatočnej hodnoty ($< 4,39$ mmol/l) na 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 % dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Medzi veľmi časté príznaky (výskyt > 10 %) predávkovania 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 (t.j. výplach žalúdka, podanie aktívneho uhlia). Ukázalo sa, že súbežné podanie aktívneho uhlia znižuje biologickú dostupnosť olanzapínu po perorálnom podaní od 50 % do 60 %.

Podľa klinického stavu sa má zahájiť symptomatická liečba a monitorovanie vitálnych funkcií, vrátane liečby hypotenzie, obehového kolapsu a podpory respiračných funkcií. Nepoužívajte adrenalín, dopamín či iné sympatomimetiká s agonistickou aktivitou na β -receptoch, keďže beta stimulácia môže viesť ku zhoršeniu hypotenzie. Monitorovanie kardiovaskulárnych parametrov je nevyhnutné kvôli diagnostike možných porúch srdcového rytmu. Pacient má byť pod starostlivým lekársym dohľadom a sledovaním až do úplného zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamické účinky

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

V predklinických štúdiách preukázal olanzapín afinitu k radu receptorov ($K_i < 100$ nM) – k serotonínovým 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamínovým D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; 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 serotonínovým 5HT₂ receptorom než k dopamínovým D₂ a vyššiu 5HT₂ ako D₂ aktivitu na *in vivo* modeloch. Elektrofyzikologické 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 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 pacientov odpovedajúcich na risperidón, zatiaľ čo u pacientov odpovedajúcich na klopazín 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 a negatívnymi príznakmi vykazoval olanzapín štatisticky významne väčšie zlepšenie ako u negatívnych, tak aj u pozitívnych príznakov.

V medzinárodnej, dvojito zaslepanej, porovnávacej štúdií zahrňajúcej 1 481 pacientov so schizofreniou, schizoafektívnymi a príbuznými poruchami a s rôznymi stupňami pridružených depresívnych symptómov (priemerné východiskové skóre 16,6 škály 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 afektívnej poruchy preukázal olanzapín v znížení manických symptómov za 3 týždne vyššiu účinnosť ako placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapín taktiež preukázal porovnateľnú účinnosť s haloperidolom v zmysle podielu pacientov v symptomatickej remisii mánie a depresie po 6 a 12 týždňoch. V štúdií kombinovanej terapie u pacientov liečených lítium alebo valproátom po dobu minimálne 2 týždne viedlo pridanie olanzapínu v dávke 10 mg (v kombinácii s lítium alebo valproátom) ku väčšej redukcii symptómov mánie ako tomu bolo pri liečbe lítium 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 placeba, preukázal olanzapín voči placebu v primárnom koncovom bode rekurencie bipolárnej afektívnej poruchy štatisticky významnú nadradenosť. Olanzapín taktiež vykázal v porovnaní s placebom štatisticky významnú výhodu buď z hľadiska prevencie rekurencie mánie alebo prevencie rekurencie depresie.

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

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Orodispergovateľná tableta olanzapínu je bioekvivalentná filmom obalenej tablete olanzapínu, s podobnou rýchlosťou a rozsahom vstrebávania. Orodispergovateľné tablety olanzapínu je možné užívať ako náhradu filmom obalených tabliet olanzapínu.

Absorpcia

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

Distribúcia

Pri plazmatickej koncentrácii 7 až približne 1 000 ng/ml sa olanzapín viaže približne z 93 % na plazmatické bielkoviny, predovšetkým na albumín a α_1 -kyslý-glykoproteín.

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

Priemerný polčas vylučovania u žien sa oproti mužom predĺžil (36,7 oproti 32,3 hod) a klírens sa znížil (18,9 oproti 27,3 l/hod). Napriek tomu vykazuje 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 zaznamenaný významný rozdiel priemerného polčasu eliminácie (37,7 oproti 32,4 hod) alebo klírnsu (21,2 oproti 25,0 l/hod). Štúdia rovnováhy ukázala, že približne 57 % olanzapínu označeného rádioaktívnym izotopom sa vylučuje do moču vo forme metabolitov.

Porucha funkcie pečene

Malá štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene u 6 účastníkov 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 osobami bez hepatálnej dysfunkcie (n = 3). Medzi účastníkmi s cirhózou bolo viac fajčiarov (4/6; 67 %) ako medzi účastníkmi bez hepatálnej dysfunkcie (0/3; 0 %).

Fajčenie

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

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

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

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita (po jednorazovom podaní)

Príznaky toxicity po perorálnom podaní hlodavcom obsahovali silnú neuroleptickú zložku: hypoaktivitu, kómu, tras, klonické kŕče, slinenie a pokles telesnej hmotnosti. Stredná letálna dávka u myší bola 210 mg/kg a u krýs 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorazovú dávku až do 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Medzi klinické príznaky patrilo útlm, ataxia, tras, zrýchlený pulz, namáhavé 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, anticholinergné účinky a ochorenia periférnej krvi.

Na útlm CNS sa vyvinula tolerancia. Pri vysokých dávkach poklesli parametre rastu. Reverzibilné účinky spojené so zvýšenou hladinou prolaktínu u krýs zahŕňali pokles hmotnosti ovárií a uteru a morfológické zmeny vaginálneho epitelu a prsných žliaz.

Hematologická toxicita

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

Reprodukčná toxicita

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

Mutagenita

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

Karcinogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
hydroxypropylcelulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu, typ A
sodná soľ sacharínu
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bloonis 5 mg, 10 mg, a 20 mg je dostupný v OPA/Al/PVC/Al blistroch po 14, 28, 35, 56, 70 alebo 98 orodispergovateľných tabliet v jednej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k. s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Bloonis 5mg: 68/0277/10-S

Bloonis 10 mg: 68/0278/10-S

Bloonis 20 mg: 68/0280/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025