

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Olanzapin Actavis 5 mg
Olanzapin Actavis 10 mg
Olanzapin Actavis 15 mg
Olanzapin Actavis 20 mg

orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 mg

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 5 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 2,8 mg aspartámu (E951).

10 mg

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 5,6 mg aspartámu (E951).

15 mg

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 15 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 8,4 mg aspartámu (E951).

20 mg

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 20 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 11,2 mg aspartámu (E951).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta

5 mg

Okrúhla, bikonvexná, žltá tableta s priemerom 6 mm a označením „O“ na jednej strane, rýchlo dispergovateľná v ústach alebo alternatívne vo vode alebo inom vhodnom nápoji na podávanie.

10 mg

Okrúhla, bikonvexná, žltá tableta s priemerom 8 mm a označením „O1“ na jednej strane, rýchlo dispergovateľná v ústach alebo alternatívne vo vode alebo inom vhodnom nápoji na podávanie.

15 mg

Okrúhla, bikonvexná, žltá tableta s priemerom 9 mm a označením „O2“ na jednej strane, rýchlo dispergovateľná v ústach alebo alternatívne vo vode alebo inom vhodnom nápoji na podávanie.

20 mg

Okrúhla, bikonvexná, žltá tableta s priemerom 10 mm a označením „O3“ na jednej strane, rýchlo dispergovateľná v ústach alebo alternatívne vo vode alebo inom vhodnom nápoji na podávanie.

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 ťažkých až ťažkých manických epizód.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Schizofrénia

Odporúčaná začiatočná dávka olanzapínu je 10 mg/deň.

Manická epizóda

Začiatočná dávka je 15 mg v jednej dávke denne v monoterapii alebo 10 mg denne pri kombinovanej liečbe (pozri časť 5.1).

Prevenia rekurencie bipolárnej poruchy

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

V priebehu liečby schizofrénie, manických epizód a prevencie rekurencie výskytu bipolárnej poruchy môže byť denné dávkovanie následne prispôsobované na základe individuálneho klinického stavu v rozmedzí 5-20 mg/deň. Zvýšenie na vyššiu ako odporúčanú začiatočnú 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 vysadzovaní olanzapínu sa má zväziť postupné znižovanie dávky.

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

Osobitné skupiny

Staršie osoby

Podanie nižšej začiatkovej dávky (5 mg/deň) sa zvyčajne neindikuje, avšak má sa zväžiť u pacientov vo veku 65 rokov a starších, ak to ich klinický stav vyžaduje (pozri tiež časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

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

Fajčiari

Nefajčiarom, v porovnaní s fajčiarmi, nie je zvyčajne potrebné upravovať začiatkovú dávku a dávkovacie rozpätie. Metabolizmus olanzapínu sa môže fajčením indukovať. Odporúča sa ho klinicky sledovať a ak je to potrebné, má sa zväžiť zvýšenie dávky olanzapínu (pozri časť 4.5).

Ak je prítomný viac ako jeden faktor, ktorý môže viesť k spomaleniu metabolizmu (ženské pohlavie, vyšší vek, nefajčiar) je potrebné zväžiť zníženie začiatkovej dávky. Ak je u týchto pacientov indikované zvyšovanie dávky, má sa vykonať s opatnosťou.

V prípadoch, kedy je nevyhnutné zvýšenie dávky o 2,5 mg, sa majú použiť iné liekové formy olanzapínu

(Pozri časti 4.5 a 5.2).

Pediatrická populácia

Olanzapín sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich do 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti. V krátkodobých štúdiách u dospievajúcich pacientov sa v porovnaní s dospelými pacientmi vyskytla vyššia miera zvýšenia hmotnosti, zmeny v hladinách lipidov a prolaktínu (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Orodispergovateľná tableta sa má vložiť do úst, kde sa rýchlo rozpustí v slinách, takže sa dá ľahko prehltnúť. Odstránenie neporušenej orodispergovateľnej tablety z úst je ťažké. Orodispergovateľná tableta je krehká, preto sa má užiť okamžite po vybratí z blistra. Prípadne sa môže rozpustiť v plnom pohári vody alebo inom vhodnom nápoji (pomarančová šťava, jablková šťava alebo mlieko). Orodispergovateľná tableta sa nesmie chytat' mokrymi rukami keďže sa môže ľahko zlomiť.

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. Pacienti majú byť v tomto období starostlivo sledovaní.

Psychóza súvisiaca s demenciou a/alebo poruchami správania

Olanzapín sa neodporúča používať u pacientov so psychózou a/alebo poruchami správania súvisiacimi s demenciou z dôvodu zvýšeného výskytu mortality a rizika vzniku cerebrovaskulárnych príhod. V placebom kontrolovaných štúdiách (trvanie 6-12 týždňov) u starších pacientov (priemerný vek 78 rokov) s psychózou súvisiacou s demenciou a/alebo poruchami správania súvisiacimi s demenciou bol u pacientov liečených olanzapínom 2-násobný nárast počtu prípadov úmrtia v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (3,5 % vs. 1,5 %, resp.). Vyšší počet prípadov úmrtia nesúvisel s dávkou olanzapínu (priemerná denná dávka 4,4 mg) alebo s dĺžkou liečby. Medzi rizikové faktory, ktoré sa môžu podieľať na zvýšenej mortalite v tejto skupine pacientov patrí vek > 65 rokov, dysfágia, sedácia, podvýživa a dehydratácia, pľúcne ochorenie

(napr. pneumónia s aspiráciou alebo bez nej) alebo súčasné užívanie benzodiazepínov. Vyššia incidencia úmrtia u pacientov liečených olanzapínom v porovnaní so skupinou pacientov užívajúcich placebo bola od týchto rizikových faktorov nezávislá.

V rovnakých klinických štúdiách boli hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce príhody (CVAE, napr. cievna mozgová príhoda, prechodný ischemický záchvat) vrátane smrteľných prípadov. U pacientov liečených olanzapínom bol v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo 3-násobný nárast CVAE (1,3 % vs. 0,4 %, resp.). U všetkých pacientov liečených olanzapínom alebo placebom, u ktorých sa vyskytla cerebrovaskulárna príhoda, boli už predtým prítomné rizikové faktory. Vek > 75 rokov a vaskulárny/zmiešaný typ demencie boli zistené ako rizikové faktory pre CVAE v súvislosti s liečbou olanzapínom. Účinnosť olanzapínu sa v týchto štúdiách nestanovila.

Parkinsonova choroba

Neodporúča sa použitie olanzapínu na liečbu psychózy súvisiacej s podávaním dopamínového agonistu u pacientov s Parkinsonovou chorobou. V klinických štúdiách bolo veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placebo zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie (pozri tiež 4.8) pričom olanzapín nebol v liečbe psychotických príznakov účinnejší ako placebo. V týchto štúdiách museli byť pacienti na začiatku štúdie stabilní na najnižšej účinnej dávke antiparkinsonika (dopamínový agonista) a rovnaké antiparkinsonikum sa im podávalo 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 potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý sa objavil v súvislosti s podávaním antipsychotík. Zriedkavé prípady označené ako NMS sa rovnako vyskytli v súvislosti s olanzapínom. Klinické prejavy NMS sú hyperpyrexia, svalová rigidita, zmenený duševný stav a príznaky autonómnej instability (nepravidelný pulz alebo tlak krvi, tachykardia, potenie a srdcová dysrhythmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy, myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Ak sa u pacienta vyvinú príznaky a prejavy, 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, niekedy spojená s ketoacidózou alebo kómou, v niekoľkých prípadoch vedúcou aj k úmrtiu (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch tomu predchádzalo zvýšenie telesnej hmotnosti, čo mohlo byť predispozičným faktorom. Odporúča sa príslušné klinické sledovanie 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 Actavis, sa majú sledovať príznaky a symptómy hyperglykémie (akými sú polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom a pacienti s rizikovými faktormi pre rozvoj diabetu sa majú 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 štvrt' roka.

Zmeny hladiny lipidov

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa u pacientov liečených olanzapínom pozorovali nežiaduce zmeny hladiny lipidov (pozri časť 4.8). Liečba týchto zmien má zodpovedať klinickému stavu, najmä u pacientov s dyslipidémiou a u pacientov s rizikovými faktormi pre rozvoj porúch lipidov. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom, vrátane Olanzapínu Actavis, sa má pravidelne sledovať hladina lipidov s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Anticholinergická aktivita

Aj keď olanzapín vykazuje *in vitro* anticholinergickú aktivitu, skúsenosť z klinických štúdií preukázala nízky výskyt s tým súvisiacich príhod. Keďže sú však klinické skúsenosti s podávaním olanzapínu pacientom s

inými súbežnými ochoreniami obmedzené, odporúča sa opatrnosť pri predpisovaní pacientom s hypertrofiou prostaty alebo paralytickým ileom a podobnými stavmi.

Funkcia pečene

Najmä na začiatku liečby sa často pozorovalo prechodné asymptomatické zvýšenie hladiny pečeňových aminotransferáz, ALT (alanínaminotransferázy) a AST (aspartátaminotransferázy). 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 pre-existujúcimi 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 hypereozinofiliou alebo s myeloproliferatívnou chorobou. Neutropénia bola často hlásená pri súbežnom užívaní olanzapínu a valproátu (pozri časť 4.8).

Ukončenie liečby

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

QT interval

V klinických štúdiách bolo u pacientov liečených olanzapínom klinicky významné predĺženie QTc intervalu (korekcia QT podľa Fridericii [QTcF] ≥ 500 milisekúnd [msec] kedykoľvek po vstupnom vyšetrení u pacientov so vstupnou hodnotou QTcF < 500 msec) menej často (0,1 % až 1 %), bez významných rozdielov v sprievodných srdcových príhodách v porovnaní s placebom. Je však potrebná opatrnosť pri predpisovaní olanzapínu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, najmä u starších pacientov, u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

Tromboembólia

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

Celkový účinok na CNS

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

Záchvaty

Olanzapín sa má používať opatrne u pacientov so záchvatmi v anamnéze alebo u pacientov vystavených faktorom, ktoré môžu znižovať záchvatový prah. U pacientov liečených olanzapínom sa záchvaty objavili menej často. Vo väčšine týchto prípadov sa v anamnéze zaznamenali záchvaty alebo rizikové faktory pre vznik záchvatov.

Tardívna dyskinéza

V ročných alebo kratších porovnávacích štúdiách sa olanzapín spájal so štatisticky významne nižším výskytom dyskinézy vyvolanej liečbou. Riziko tardívnej dyskinézy sa pri dlhodobom užívaní zvyšuje, a preto v prípade, keď sa u pacientov liečených olanzapínom, objavia prejavy alebo príznaky tardívnej

dyskinézy, má sa zväziť zníženie dávky alebo vysadenie liečby. Po vysadení liečby sa môžu tieto príznaky prechodne zhoršiť alebo dokonca objaviť.

Posturálna hypotenzia

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

Náhla srdcová smrť

V sledovaní po uvedení olanzapínu na trh boli hlásené prípady náhlej srdcovej smrti u pacientov užívajúcich olanzapín. V retrospektívnej observačnej kohortovej štúdií bolo riziko predpokladanej náhlej srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom približne dvakrát vyššie ako riziko u pacientov, ktorí neužívali antipsychotiká. V danej štúdií bolo riziko pri použití olanzapínu porovnateľné s rizikom použitia atypických antipsychotík spojených do spoločnej analýzy.

Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na použitie u detí a dospievajúcich. Štúdie u pacientov vo veku 13-17 rokov preukázali rôzne nežiaduce účinky, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti, zmeny metabolických parametrov a zvýšenie hladiny prolaktínu (pozri časti 4.8 a 5.1).

Pomocná látka

Aspartám (E951)

Keď sa aspartám prijme perorálne, je hydrolyzovaný v gastrointestinálnom trakte. Jeden z hlavných produktov hydrolýzy je fenylalanín. Pre pacientov s fenylketonúriou (PKU) môže byť škodlivý.

Obal na tablety obsahuje vysušovadlo, ktoré sa nesmie prehltáť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

Možné interakcie ovplyvňujúce olanzapín

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

Indukcia CYP1A2

Fajčenie a karbamazepín môžu indukovať metabolizmus olanzapínu, čo môže viesť k zníženiu koncentrácie olanzapínu. Pozorovalo sa len zanedbateľné, prípadne mierne zvýšenie hodnôt klírensu olanzapínu. Klinické dôsledky sú pravdepodobne minimálne, odporúča sa klinické monitorovanie a v nevyhnutných prípadoch sa môže zväziť zvýšenie dávky olanzapínu (pozri časť 4.2).

Inhibícia CYP1A2

Preukázalo sa, že fluvoxamín, špecifický inhibítor CYP1A2, významne inhibuje metabolizmus olanzapínu. Priemerné zvýšenie hodnoty C_{max} olanzapínu po podaní fluvoxamínu bolo 54 % u žien nefajčiarok a 77 % u mužov fajčiarov. Priemerné zvýšenie hodnoty 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 zväziť zníženie začiatkovej dávky olanzapínu. Pri začatí liečby inhibítorom CYP1A2 sa má zväziť zníženie dávky 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 podaním olanzapínu, resp. po podaní olanzapínu.

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

Možný vplyv olanzapínu na účinky iných liekov

Olanzapín môže antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

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

Pri súbežnom podaní olanzapínu s lítiom alebo biperidonom sa nepreukázala žiadna interakcia.

Sledovanie terapeutických plazmatických hladín valproátu nepreukázalo potrebu úpravy dávkovania valproátu po začatí súbežného podávania s olanzapínom.

Celková aktivita CNS

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí konzumujú alkohol alebo užívajú lieky, ktoré môžu spôsobiť útlm centrálného nervového systému.

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

QTc interval

Opatrnosť je potrebná v prípade súbežného podávania olanzapínu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa nevykonali žiadne primerané a dostatočne kontrolované štúdie. Pacientky treba poučiť, aby informovali svojho lekára, ak počas liečby olanzapínom otehotnejú alebo plánujú tehotenstvo. Avšak, vzhľadom na obmedzené skúsenosti u ľudí sa má olanzapín podávať počas gravidity iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby prevýši potenciálne 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 agitácie, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Dojčenie

V štúdií vykonanej na zdravých dojčiacich ženách sa olanzapín vylučoval do materského mlieka. Priemerná expozícia dojčaťa (mg/kg) v rovnovážnom stave bola odhadnutá na 1,8 % z dávky olanzapínu podanej matke (mg/kg). Pacientky je potrebné poučiť, aby počas liečby olanzapínom nedojčili.

Fertilita

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

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 musia byť opatrní pri obsluhu strojov vrátane vedenia vozidiel.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelí

Najčastejšie hlásenými (pozorovanými u ≥ 1 % pacientov) nežiaducimi účinkami spojenými s užívaním olanzapínu v klinických štúdiách boli ospalosť, nárast telesnej hmotnosti, eozinofília, zvýšenie hladiny prolaktínu, cholesterolu, glukózy a triglyceridov (pozri časť 4.4), glykozúria, zvýšená chuť do jedla, závrat, akatázia, parkinsonizmus (pozri časť 4.4), dyskinéza, ortostatická hypotenzia, anticholinergické účinky, prechodné asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (pozri časť 4.4), vyrážka, asténia, únava, pyrexia, artralgia, zvýšenie hladiny alkalické fosfatázy, gamaglutamyltransferázy, kyseliny močovej, kreatínfosfokinázy a opuchy.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce reakcie a laboratórne vyšetrenia získané zo spontánných hlásení a z klinických štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované 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 (nemožno odhadnúť 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 | | | | |
| zvyšovanie telesnej hmotnosti ¹ | zvýšené hladiny cholesterolu ^{2,3} zvýšené hladiny glukózy ⁴ zvýšené hladiny triglyceridy ^{2,5} glykozúria zvýšená chuť do jedla | vznik alebo exacerbácia diabetu príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.4) | hypotermia ¹² | |
| Poruchy nervového systému | | | | |
| ospalosť | závrat akatázia ⁶ parkinsonizmus ⁶ dyskinéza ⁶ | záchvaty, pričom vo väčšine prípadov bol hlásený ich výskyt v anamnéze alebo rizikové faktory pre ich vznik ¹¹ dystónia (vrátane okulogyrácie) ¹¹ tardívna diskineza ¹¹ amnézia ⁹ dizartria zajakávanie ¹¹ syndróm nepokojných nôh ¹¹ | neuroleptický malígný syndróm (pozri časť 4.4) ¹² príznaky z vysadenia ^{7,12} | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | | | |
| | | bradykardia | ventrikulárna | |

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| | | predĺženie QTc (pozri bod 4.4) | tachykardia/ fibrilácia, náhla smrť (pozri časť 4.4) ¹¹ | |
| Poruchy ciev | | | | |
| ortostatická hypotenzia ¹⁰ | | tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbkej žilovej trombózy) (pozri časť 4.4) | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | | | |
| | | epistaxa ⁹ | | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | | | | |
| | mierne, prechodné anticholinergické účinky vrátane zápchy a sucha v ústach | abdominálna distenzia ⁹ hypersekrécia slinných žliaz ¹¹ | pankreatitída ¹¹ | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | | |
| | prechodné, asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotranferáz (ALT, AST) najmä na začiatku liečby (pozri časť 4.4) | | hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia pečene) ¹¹ | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | | | |
| | vyrážka | fotosenzitívna reakcia alopécia | | lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | | | |
| | artralgia ⁹ | | rabdomyolýza ¹¹ | |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | | | |
| | | inkontinencia moču retencia moču oneskorené močenie ¹¹ | | |
| Stavy v gravidite, šestonedelí a perinatálnom období | | | | |
| | | | | syndróm z vysadenia lieku novorodencov (pozri časť 4.6) |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | | | | |
| | erektilná dysfunkcia u mužov znížené libido u mužov a žien | amenorea zväčšenie prsníkov galaktorea u žien gynekomastia/zväč šenie prsnej žľazy u mužov | priapizmus ¹² | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | | | |

| | | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|--|
| | asténia únava edém pyrexia ¹⁰ | | | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | | | |
| zvýšené hladiny prolaktínu v plazme ⁸ | zvýšené hodnoty alkalickéj fosfatázy ¹⁰ zvýšené hodnoty kreatínfosfokinázy ¹¹ zvýšené hodnoty gamaglutamyltransferázy ¹⁰ vysoké hodnoty kyseliny močovej ¹⁰ | zvýšená hladina celkového bilirubínu | | |

- 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 $\geq 7\%$ pôvodnej telesnej hmotnosti veľmi častý (22,2 %), $\geq 15\%$ častý (4,2 %) a $\geq 25\%$ menej častý (0,8 %). Zvýšenie telesnej hmotnosti $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ a $\geq 25\%$ pôvodnej telesnej hmotnosti bolo veľmi časté (64,4 %, 31,7 % a 12,3 %) u pacientov s dlhodobou expozíciou (minimálne 48 týždňov).
- 2 Priemerné zvýšenia hladín lipidov nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) boli vyššie u pacientov bez predtým dokázanej dysregulácie lipidov.
- 3 Pozorované pri normálnych hladinách nalačno ($< 5,17$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na vysokú hladinu ($\geq 6,2$ mmol/l). Zmeny celkového cholesterolu nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) na hodnotu vysokú ($\geq 6,2$ mmol/l) boli veľmi časté.
- 4 Pozorované pri normálnych východiskových hladinách nalačno ($< 5,56$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú (≥ 7 mmol/l). Zmeny v hladine 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 východiskových hladinách nalačno ($< 1,69$ mmol/l) ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmeny v hladinách 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 numericky vyšší, ale štatisticky sa významne nelíšil od placeba. U pacientov liečených olanzapínom v porovnaní s titrovanými dávkami haloperidolu bol nižší výskyt parkinsonizmu, akatízie a dystónie. Vzhľadom na nedostatok podrobných informácií o akútnych a tardívnych extrapyramidálnych poruchách hybnosti v osobnej anamnéze, nie je možné v súčasnosti zistiť, či olanzapín spôsobuje nižší výskyt tardívnej dyskinézy a/alebo iných tardívnych extrapyramidálnych syndrémov.
- 7 Akútne príznaky, ako napr. potenie, insomnia, tremor, úzkosť, nauzea a vracanie boli hlásené v prípade, keď sa olanzapín náhle vysadil.
- 8 V klinických štúdiách trvajúcich do 12 týždňov prekročili koncentrácie plazmatického prolaktínu hornú hranicu normálneho rozmedzia u približne 30 % pacientov liečených olanzapínom s normálnou východiskovou hladinou prolaktínu. U väčšiny týchto pacientov boli zvýšenia väčšinou mierne a ostali pod dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia.
- 9 Nežiaduci účinok zistený z klinických skúšaní v olanzapínovej integrovanej databáze.

- ¹⁰ Odhad merateľnými hodnotami z klinických skúšaní v olanzapínovej integrovanej databáze.
- ¹¹ Nežiaduci účinok zistený zo spontánnych hlásení po uvedení na trh s frekvenciou určenou využitím olanzapínovej integrovanej databázy.
- ¹² Nežiaduci účinok zistený zo spontánnych hlásení po uvedení na trh s frekvenciou odhadovanou na hornej hranici 95 % intervalu spoľahlivosti využívajúc olanzapínovú integrovanú databázu.

Dlhodobé užívanie (aspoň 48 týždňov)

Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce, klinicky významné zmeny týkajúce sa prírastku telesnej hmotnosti, hladiny glukózy, celkového LDL /HDL cholesterolu alebo triglyceridov sa časom zvýšil. U dospelých pacientov, ktorí absolvovali 9-12 mesačnú liečbu, sa rýchlosť zvýšenia priemernej hladiny glukózy v krvi spomalila približne po 6 mesiacoch.

Ďalšie informácie týkajúce sa osobitných skupín 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 súvisiace s užívaním olanzapínu v tejto skupine pacientov boli abnormálna chôdza a pády. Často boli pozorované pneumónia, zvýšenie telesnej teploty, letargia, erytém, zrakové halucinácie a inkontinencia moču.

V klinických štúdiách u pacientov liekmi vyvolanou psychózou (agonista dopamínu), súvisiacou s Parkinsonovou chorobou, boli veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placebo hlásené zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie.

V jednej klinickej štúdii u pacientov s bipolárnou mániou bola pri liečbe valproátom v kombinácii s olanzapínom incidencia vzniku neutropénie o 4,1 %; potenciálne prispievajúcim faktorom mohli byť vysoké plazmatické hladiny valproátu. Súbežné podanie olanzapínu s lítiom alebo valproátom viedlo ku zvýšeniu výskytu ($\geq 10\%$) trasu, sucha v ústach, zvýšenej chuti do jedla a nárastu telesnej hmotnosti. Často boli hlásené aj poruchy reči. Počas liečby olanzapínom v kombinácii s lítiom alebo divalproexom, došlo v akútnej fáze k nárastu hmotnosti o $\geq 7\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou u 17,4 % pacientov (do 6 týždňov). Dlhodobá liečba olanzapínom (do 12 mesiacov) na prevenciu rekurencie u pacientov s bipolárnou poruchou bola spojená s nárastom telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ v porovnaní so začiatočnou hodnotou u 39,9 % pacientov.

Pediatrická populácia

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

Nasledujúca tabuľka zahŕňa nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou výskytu 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 telesnej hmotnosti ($\geq 7\%$) sa vyskytuje častejšie u dospievajúcich v porovnaní s dospelými pri porovnateľných expozíciách. Výška hmotnostného prírastku a podiel dospievajúcich pacientov, u ktorých bol klinický 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. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $1/10$).

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: zvýšenie telesnej hmotnosti¹³, zvýšené hladiny triglyceridov¹⁴, zvýšená chuť do jedla

Časté: zvýšené hladiny cholesterolu¹⁵

Poruchy nervového systému

| |
|---|
| <i>Veľmi časté</i> : sedácia (vrátane hypersomnie, letargie, ospalosti) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu <i>Časté</i> : sucho v ústach |
| Poruchy pečene a žlčových ciest <i>Veľmi časté</i> : zvýšenie hodnôt pečeňových aminotransferáz (ALT/AST, pozri časť 4.4) |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia <i>Veľmi časté</i> : zníženie hladiny celkového bilirubínu, zvýšenie hodnôt GGT, zvýšenie hladín prolaktínu v plazme ¹⁶ |

- ¹³ Po krátkodobej liečbe (medián trvania 22 dní) sa nárast telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ v porovnaní so začiatočnou telesnou hmotnosťou (kg) vyskytoval veľmi často (40,6 %), o $\geq 15\%$ v porovnaní so začiatočnou telesnou hmotnosťou často (7,1 %) a o $\geq 25\%$ často (2,5 %). Pri dlhodobej expozícii (aspoň 24 týždňov) 89,4 % pacientov pribralo $\geq 7\%$, 55,3 % pribralo $\geq 15\%$ a 29,1 % pribralo $\geq 25\%$ ich pôvodnej telesnej hmotnosti.
- ¹⁴ Pozorované pri normálnych východiskových hladinách nalačno ($< 1,016$ mmol/l), ktoré sa zvýšili na úroveň ($\geq 1,467$ mmol/l) a zmeny hladín triglyceridov nalačno z hraničnej východiskovej hodnoty ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) na úroveň ($\geq 1,467$ mmol/l).
- ¹⁵ Zmeny hodnôt celkového cholesterolu nalačno z normálnej východiskovej hodnoty ($< 4,39$ mmol/l) na úroveň ($\geq 5,17$ mmol/l) sa vyskytovali často. Zmeny hodnôt celkového cholesterolu nalačno z hraničnej východiskovej hodnoty ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) na úroveň ($\geq 5,17$ 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

Prejavy a príznaky

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

Iné medicínsky významné následky predávkovania zahŕňajú delírium, kŕče, kómu, možný neuroleptický malígny syndróm, útlm dýchania, aspiráciu, hypertenziu alebo hypotenziu, srdcovú arytmiu ($< 2\%$ prípadov predávkovania) a zastavenie dýchania a činnosti srdca. Smrteľné prípady sa vyskytli už po akútnom predávkovaní dávkou 450 mg, ale prežitie bolo hlásené 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 (t.j. výplach žalúdka, podanie aktívneho uhlia). Ukázalo sa, že súbežné podanie aktívneho uhlia znižuje biologickú dostupnosť olanzapínu po perorálnom podaní o 50 až 60 %.

Podľa klinického stavu pacienta sa má začať aj symptomatická liečba a monitorovanie vitálnych funkcií, vrátane liečby hypotenzie, cirkulačného šoku a podpory respiračných funkcií. Pretože stimulácia β -receptorov môže zhoršiť hypotenziu, nemá sa používať adrenalín, dopamín či iné sympatomimetiká s agonistickým pôsobením na β -receptory. Kvôli detekcii možných arytmií je nevyhnutné sledovať kardiovaskulárne funkcie. Pacient má byť až do zotavenia pod starostlivým lekárskeym dohľadom a sledovaním.

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 olanzapín preukázal afinity k rôznym receptorom (K_i ; < 100 nM) - sérotonínovým $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamínovým D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; cholinergickým muskarínovým M_1 - M_5 ; α_1 -adrenergickým a histamínovým H_1 receptorom. Behaviorálne štúdie na zvieratách s olanzapínom preukázali antagonistické pôsobenie olanzapínu na $5HT$, dopamínové a cholinergické receptory, čo je v súlade s väzbovým profilom látky. Olanzapín vykazoval *in vitro* väčšiu afinitu k sérotonínovým $5HT_2$ receptorom než k dopamínovým D_2 a vyššiu $5HT_2$ ako D_2 aktivitu na *in vivo* modeloch. Elektrofyziológické štúdie ukázali, že olanzapín selektívne znižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergných neurónov bez výraznejšej interakcie so striatálnymi (A9) dráhami ovládajúcimi motoriku. Olanzapín znižoval podmienenú reakciu úniku, čo je test na zistenie antipsychotického účinku v dávkach, ktoré ešte nevyvolávajú katalepsiú, účinok naznačujúci motorické nežiaduce účinky. Na rozdiel od niektorých iných antipsychotík, olanzapín zvyšuje reaktivitu v „anxiolytickom“ teste.

V štúdiu s využitím pozitronovej emisnej tomografie (PET), v ktorej sa zdravým dobrovoľníkom podávala jednorazová perorálna dávka (10 mg), olanzapín obsadzoval viac $5HT_{2A}$ receptory ako dopamínové D_2 receptory. Navyše, štúdia využívajúca zobrazovanie pomocou jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) odhalila, že u schizofrenických pacientov odpovedajúcich na liečbu olanzapínom bola miera obsadzovania striatálnych D_2 receptorov nižšia ako u pacientov odpovedajúcich na liečbu niektorými inými antipsychotikami a risperidónom, zatiaľ čo u pacientov odpovedajúcich na liečbu klozapínom bola porovnateľná.

Klinická účinnosť

V dvoch z dvoch placebo kontrolovaných a dvoch z troch porovnávajúcich kontrolovaných štúdií s viac ako 2 900 schizofrenickými pacientmi s pozitívnymi i negatívnymi symptómami sa liečba olanzapínom spájala so štatisticky výrazne vyšším zlepšením negatívnych ako aj pozitívnych symptómov.

V medzinárodnej, dvojito zaslepanej, porovnávajúcej štúdiu zahŕňajúcej 1 481 pacientov so schizofréniou, schizoafektívnymi a príbuznými poruchami a s rôznymi stupňami pridružených depresívnych symptómov (priemerné východiskové skóre 16,6 na Montgomeryho-Asbergovej škále hodnotiacej depresiu (MADRS, Monthomery-Asberg Depression Rating Scale))), prospektívna sekundárna analýza zmenu v skóre nálady od východiskového až po konečné skóre preukázala 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 po 3 týždňoch vyššiu účinnosť ako placebo a valproát semisodný (divalproex). Olanzapín tiež preukázal porovnateľnú účinnosť s haloperidolom v hľadiska podielu pacientov v symptomatickej remisii mánie a depresie po 6 a 12 týždňoch. V štúdiu kombinovanej liečby u pacientov liečených lítium alebo valproátom počas minimálne 2 týždňov viedlo pridanie olanzapínu v dávke 10 mg (kombinovaná liečba s lítium alebo valproátom) k väčšej redukcii symptómov mánie v porovnaní s lítium alebo valproátom podávanými v monoterapii po dobu 6 týždňov.

V 12-mesačnej štúdií prevencie rekurencie u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri užívaní olanzapínu a následne boli randomizovaní na liečbu olanzapínom alebo placebom, preukázal olanzapín štatisticky významnú prevahu nad placebom v primárnom koncovom ukazovateli rekurencie bipolárnej poruchy. Olanzapín taktiež preukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom z hľadiska prevencie rekurencie mánie alebo rekurencie depresie.

V druhej 12-mesačnej štúdií prevencie rekurencie u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri užívaní kombináciou olanzapínu a lítia a následne boli randomizovaní na liečbu samotným olanzapínom alebo lítiom, nedosiahol olanzapín štatisticky horšie výsledky ako lítium v primárnom koncovom ukazovateli rekurencie bipolárnej poruchy (olanzapín 30,0 %, lítium 38,3 %; $p = 0,055$).

V 18-mesačnej štúdií kombinovanej liečby u pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou, ktorí boli stabilizovaní na liečbe olanzapínom spolu so stabilizátorom nálady (lítium alebo valproát), nemalo dlhodobé súbežné podávanie olanzapínu s lítiom alebo valproátom štatisticky významnú prevahu nad monoterapiou lítiom alebo valproátom v oddialení recidívy bipolárnej poruchy definovanej podľa syndrómových (diagnostických) kritérií.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Orodispergovateľná tableta olanzapínu je bioekvivalentná obalenej tablete olanzapínu s podobnou rýchlosťou a rozsahom vstrebávania. Orodispergovateľné tablety olanzapínu sa môžu používať ako náhrada obalených tabliet olanzapínu.

Absorpcia

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

Distibúcia

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

Biotransformácia

Olanzapín sa metabolizuje v pečeni konjugáciou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je 10-N-glukuronid, ktorý neprechádza hematoencefalickou bariérou. Cytochrómy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 prispievajú k tvorbe metabolitov N-demetylového a 2-hydroxymetylového metabolitu, pričom v klinických štúdiách na zvieratách oba metabolity vykazovali výrazne nižšiu *in vivo* farmakologickú aktivitu ako olanzapín. Prevažná časť farmakologickej aktivity je spôsobená pôvodným olanzapínom.

Eliminácia

Po perorálnom podaní sa priemerný terminálny polčas vylučovania olanzapínu u zdravých osôb líšil v závislosti od veku a pohlavia.

U zdravých starších osôb (vo veku 65 rokov a starších) bol v porovnaní s mladšími osobami priemerný polčas vylučovania predĺžený (51,8 oproti 33,8 hod) a klírens znížený (17,5 oproti 18,2 l/hod). Farmakokinetické odchýlky pozorované u starších osôb sú v rozmedzí pozorovanom u mladších osôb. U 44 schizofrenických pacientov vo veku > 65 rokov sa po podaní dávok od 5 až 20 mg/deň nepozoroval rozdielny profil nežiaducich udalostí.

U žien v porovnaní s osobami mužského pohlavia bol priemerný polčas vylučovania mierne predĺžený (36,7 oproti 32,3 hod) a klírens znížený (18,9 oproti 27,3 l/hod). Olanzapín (v dávke 5-20 mg) však preukázal porovnateľný bezpečnostný profil u pacientov ženského (n= 467) ako aj u mužského (n= 869) pohlavia.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) sa v porovnaní so zdravými osobami nepozoroval významný rozdiel priemerného polčasu eliminácie (37,7 oproti 32,4 hod) a klírnsu (21,2 oproti 25,0 l/hod). Štúdia hmotnostnej rovnováhy ukázala, že približne 57 % radioaktívne označeného olanzapínu sa vylúčila do moču, prevažne vo forme metabolitov.

Porucha funkcie pečene

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

Fajčenie

U nefajčiarov v porovnaní s fajčiarimi (ženy a muži) bol priemerný polčas vylučovania predĺžený (38,6 oproti 30,4 hod) a klírens znížený (18,6 oproti 27,7 l/hod).

Plazmatický klírens olanzapínu je nižší u starších v porovnaní s mladšími osobami, u žien v porovnaní s mužmi a u nefajčiarov v porovnaní s fajčiarimi. Avšak závažnosť vplyvu veku, pohlavia alebo fajčenia na klírens a polčas vylučovania olanzapínu je len malá v porovnaní s celkovou variabilitou medzi osobami.

V štúdií s belochmi, Japoncami a Číňanmi sa nepozorovali žiadne rozdiely vo farmakokinetických parametroch medzi týmito tromi populáciami.

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 perorálnej toxicity u hlodavcov boli typické pre silné neuroleptiká: hypoaktivita, kóma, tras, klonické kŕče, slinenie a pokles telesnej hmotnosti. Stredná letálna dávka u myší bola približne 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, sťažené dýchanie, mióza a anorexia. U opíc vyvolala jednorazová perorálna dávka do 100 mg/kg vyčerpanosť a vyššie dávky čiastočné bezvedomie.

Toxicita po opakovanom podaní

Medzi hlavné prejavy toxicity pozorované v 3-mesačnej štúdií na myšiach a 1-ročnej štúdií na potkanoch a psoch patrilo útlm CNS, anticholinergické 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 živočíšnych druhov sa pozorovali účinky na hematologické parametre, vrátane od dávky závislého poklesu počtu cirkulujúcich leukocytov u myši a nešpecifickom poklese počtu cirkulujúcich leukocytov v krvi u potkanov; cytotoxický účinok na kostnú dreň sa však nedokázal. U niekoľkých psov, ktorým sa podávalo 8 alebo 10 mg/kg/deň (celková expozícia olanzapínu [AUC] je 12- až 15-krát vyššia než pri podaní dávky 12 mg človeku), sa vyvinula reverzibilná neutropénia, 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. Sedácia ovplyvnila správanie samcov potkanov pri párení. Dávka 1,1 mg/kg (čo je 3-násobok maximálnej dávky u človeka) ovplyvnila estrálne cykly a reprodukčné parametre potkanov boli 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 ich aktivity.

Mutagenita

Olanzapín nemal mutanogénne ani klastogénne účinky v celej škále štandardných testov, ktoré zahŕňali bakteriálne testy mutagénnej aktivity a *in vivo* a *in vitro* testy na cicavcoch.

Karcinogenita

Na základe výsledkov štúdií na myšiach a potkanoch sa dá konštatovať, že olanzapín nemá karcinogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý
L-metionín
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná
krospovidón
aspartám (E951)
celulóza, mikrokryštalická
guma guar
uhličitan horečnatý, zásaditý, ťažký
oranžové farbivo Silesia

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Obal na tablety

Uchovávajúce v pôvodnom obale. Obal na tablety uchovávajúce pevne uzavreté na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (hliník/hliník) s pretlačovacou fóliou.

Perforované blistrové balenie (hliník/hliník) s odlepovacou fóliou.

Obal (HDPE) na tablety s vysušovadlom a uzavretý LDPE viečkom.

Veľkosti balenia

Blistery s pretlačovacou fóliou: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70 a 100 orodispergovateľných tabliet.

Blistery s odlepovacou fóliou: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70, 96 a 100 orodispergovateľných tabliet.

Obal na tablety: 30 a 100 orodispergovateľných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Olanzapin Actavis 5 mg: 68/0522/08-S

Olanzapin Actavis 10 mg: 68/0523/08-S

Olanzapin Actavis 15 mg: 68/0524/08-S

Olanzapin Actavis 20 mg: 68/0525/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. októbra 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. marca 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022