

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg olanzapinum.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 102 mg monohydrátu laktózy. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Kulaté, bílé potahované tablety s potiskem „LILLY“ a číselným identifikačním kódem “4112”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

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

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

(Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

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

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemické ataky), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u

pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Prerušeni léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

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

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Laktóza

Tablety přípravku ZYPREXA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami tolerance galaktózy, deficitem laktázy nebo špatnou absorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

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

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin in vitro neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i in vivo studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolizace), warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

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

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|---|--|-----------------------------|---|
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | | | |
| | Rash | Fotosenzitivní reakce Alopecie | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | | | |
| | Artralgie ⁹ | | Rhabdomyolýza ¹¹ | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | |
| | | Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹ | | |
| Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím | | | | |
| | | | | Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6) |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | | |
| | Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen | Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětše ní prsou u mužů | Priapismus ¹² | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | | |
| | Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰ | | | |
| Vyšetření | | | | |
| Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸ | Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰ | Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu | | |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

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

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost

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

V mezinárodní dvojité zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů

(výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h a 14,1 l/h).

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

hyprolosa

krospovidon

mikrokrytalická celulóza

magnesium-stearát

Potah tablety

hypromelosa

Barevná směs bílá (hypromelosa, oxid titaničitý E171, makrogol, polysorbat 80)

karnaubský vosk

modrý inkoust (šelak, bezvodý etanol, izopropylalkohol, butanol, propylenglykol, roztok amoniaku 30%, indigokarmín E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28, 35, 56, 70 nebo 98 tabletách v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/002- ZYPREXA-2,5 mg-potahované tablety-28 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/019- ZYPREXA-2,5 mg-potahované tablety-56 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/023- ZYPREXA-2,5 mg-potahované tablety-35 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/029- ZYPREXA-2,5 mg-potahované tablety-70 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/035- ZYPREXA-2,5 mg-potahované tablety-98 tablet v krabičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. září 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 27. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg olanzapinum.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 156 mg monohydrát laktózy. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Kulaté, bílé potahované tablety s potiskem „LILLY“ a číselným identifikačním kódem “4115”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

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

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

(Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

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

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemické ataky), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u

pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Přerušeni léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

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

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Laktóza

Tablety přípravku ZYPREXA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami tolerance galaktózy, deficitem laktázy nebo špatnou absorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

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

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin in vitro neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i in vivo studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolismu, warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

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

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|---|--|-----------------------------|---|
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | | | |
| | Rash | Fotosenzitivní reakce Alopecie | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | | | |
| | Artralgie ⁹ | | Rhabdomyolýza ¹¹ | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | |
| | | Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹ | Retardace startu močení | |
| Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím | | | | |
| | | | | Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6) |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | | |
| | Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen | Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětše ní prsou u mužů | Priapismus ¹² | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | | |
| | Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰ | | | |
| Vyšetření | | | | |
| Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸ | Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰ | Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu | | |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

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

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05A H03

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost

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

V mezinárodní dvojité zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů

(výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h a 14,1 l/h).

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

hyprolosa

krospovidon

mikrokrytalická celulóza

magnesium-stearát

Potah tablety

hypromelosa

barevná směs bílá (hypromelosa, oxid titaničitý E171, makrogol, polysorbat 80)

karnaubský vosk

modrý inkoust (šelak, bezvodý etanol, izopropylalkohol, butanol, propylenglykol, roztok amoniaku 30%, indigokarmín E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28, 35, 56, 70 nebo 98 tabletách v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/004-ZYPREXA-5 mg-potahované tablety-28 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/020-ZYPREXA-5 mg-potahované tablety-56 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/024-ZYPREXA-5 mg-potahované tablety-35 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/030-ZYPREXA-5 mg-potahované tablety-70 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/036-ZYPREXA-5 mg-potahované tablety-98 tablet v krabičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. září 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 27. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 7,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7,5 mg olanzapinum.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 234 mg monohydrátu laktózy. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Kulaté, bílé potahované tablety s potiskem „LILLY“ a číselným identifikačním kódem “4116”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

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

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

(Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

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

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemické ataky), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u

pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Prerušeni léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

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

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Laktóza

Tablety přípravku ZYPREXA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami tolerance galaktózy, deficitem laktázy nebo špatnou absorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

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

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin in vitro neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i in vivo studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolisme, warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

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

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|---|--|-----------------------------|---|
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | | | |
| | Rash | Fotosenzitivní reakce Alopecie | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | | | |
| | Artralgie ⁹ | | Rhabdomyolýza ¹¹ | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | |
| | | Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹ | | |
| Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím | | | | |
| | | | | Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6) |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | | |
| | Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen | Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětše ní prsou u mužů | Priapismus ¹² | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | | |
| | Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰ | | | |
| Vyšetření | | | | |
| Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸ | Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰ | Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu | | |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05A H03

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost

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

V mezinárodní dvojité zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů

(výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h a 14,1 l/h).

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

hyprolosa

krospovidon

mikrokrytalická celulosa

magnesium-stearát

Potah tablety

hypromelosa

Barevná směs bílá (hypromelosa, oxid titaničitý E171, makrogol, polysorbat 80)

karnaubský vosk

modrý inkoust (šelak, bezvodý etanol, izopropylalkohol, butanol, propylenglykol, roztok amoniaku 30%, indigokarmín E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28, 35, 56, 70 nebo 98 tabletech v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/011-ZYPREXA-7,5 mg-potahované tablety-28 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/006-ZYPREXA-7,5 mg-potahované tablety-56 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/025-ZYPREXA-7,5 mg-potahované tablety-35 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/031-ZYPREXA-7,5 mg-potahované tablety-70 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/037-ZYPREXA-7,5 mg-potahované tablety-98 tablet v krabičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. září 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 27. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg olanzapinum.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 312 mg monohydrátu laktózy. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Kulaté, bílé potahované tablety s potiskem „LILLY“ a číselným identifikačním kódem “4117”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

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

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

(Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

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

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemické ataky), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u

pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Prerušeni léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

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

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Laktóza

Tablety přípravku ZYPREXA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami tolerance galaktózy, deficitem laktázy nebo špatnou absorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

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

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin in vitro neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i in vivo studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolisme, warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

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

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|---|--|-----------------------------|---|
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | | | |
| | Rash | Fotosenzitivní reakce Alopecie | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | | | |
| | Artralgie ⁹ | | Rhabdomyolýza ¹¹ | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | |
| | | Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹ | | |
| Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím | | | | |
| | | | | Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6) |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | | |
| | Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen | Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětše ní prsou u mužů | Priapismus ¹² | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | | |
| | Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰ | | | |
| Vyšetření | | | | |
| Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸ | Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰ | Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu | | |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

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

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05A H03

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost

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

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

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

Olanzapin je metabolizovaný v játrech cestou konjugace a oxidace. V cirkulaci se z metabolitů objeví hlavně 10-N-glukuronid, který neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Cytochromy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 přispívají k tvorbě N-desmethyl a 2-hydroxymethyl metabolitů,

vykazujících významně nižší in vivo farmakologickou aktivitu než olanzapin ve studiích na zvířatech. Převážná část farmakologické aktivity je způsobená původním olanzapinem.

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h a 14,1 l/h).

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích, které trvaly u myši až 3 měsíce a u potkanů a psů až 1 rok, se ukázaly jako hlavní účinky deprese CNS, anticholinergní účinky a hematologické poruchy. Na depresi CNS se vyvinula tolerance.

Růstové parametry byly při vysokých dávkách sníženy. Reverzibilní účinky spojené se zvýšenou hladinou prolaktinu u potkanů zahrnovaly pokles hmotnosti ovárií a uteru, a morfologické změny vaginálního epitelu a prsní žlázy.

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samců sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

hyprolosa

krospovidon

mikrokrytalická celulosa

magnesium-stearát

Potah tablety

hypromelosa

barevná směs bílá (hypromelosa, oxid titaničitý E171, makrogol, polysorbat 80)

karnaubský vosk

modrý inkoust (šelak, bezvodý etanol, izopropylalkohol, butanol, propylenglykol, roztok amoniaku 30%, indigokarmín E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28, 35, 56, 70 nebo 98 tabletách v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/009-ZYPREXA-10 mg-potahované tablety-28 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/010-ZYPREXA-10 mg-potahované tablety-56 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/026-ZYPREXA-10 mg-potahované tablety-35 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/032-ZYPREXA-10 mg-potahované tablety-70 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/038-ZYPREXA-10 mg-potahované tablety-98 tablet v krabičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27.září 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 27. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg olanzapinum.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 178 mg monohydrátu laktózy. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Eliptické, modré potahované tablety s potiskem „LILLY“ a číselným identifikačním kódem “4415”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

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

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

(Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

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

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemické ataky), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u

pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Přerušení léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

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

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Laktóza

Tablety přípravku ZYPREXA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami tolerance galaktózy, deficitem laktázy nebo špatnou absorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

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

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin in vitro neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i in vivo studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolisme, warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

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

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|---|--|-----------------------------|---|
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | | | |
| | Rash | Fotosenzitivní reakce Alopecie | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | | | |
| | Artralgie ⁹ | | Rhabdomyolýza ¹¹ | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | |
| | | Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹ | | |
| Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím | | | | |
| | | | | Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6) |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | | |
| | Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen | Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětše ní prsou u mužů | Priapismus ¹² | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | | |
| | Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰ | | | |
| Vyšetření | | | | |
| Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸ | Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹¹ Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰ | Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu | | |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a aoxepiny, ATC kód: N05A H03

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost

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

V mezinárodní dvojité zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů

(výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h a 14,1 l/h).

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

hyprolosa

krospovidon

mikrokrytalická celulóza

magnesium-stearát

Potah tablety

hypromelosa

barevná směs světle modrá (oxid titaničitý E171, monohydrát laktosy, hypromelosa, triacetin, barvivo indigokarmín E132)

karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28, 35, 56, 70, nebo 98 tabletách v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/012-ZYPREXA-15 mg-potahované tablety-28 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/021-ZYPREXA-15 mg-potahované tablety-56 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/027-ZYPREXA-15 mg-potahované tablety-35 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/033-ZYPREXA-15 mg-potahované tablety-70 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/039-ZYPREXA-15 mg-potahované tablety-98 tablet v krabičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. září 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 27. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg olanzapinum.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 238 mg monohydrátu laktózy. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Eliptické, růžové potahované tablety s potiskem „LILLY“ a číselným identifikačním kódem “4420”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

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

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

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

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin. Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci

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

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

(Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

Olanzapin se nedoporučuje u pacientů s psychózou a/nebo poruchami chování souvisejícími s demencí z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. V placebem kontrolovaných studiích (v trvání 6-12 týdnů) u starších pacientů (průměrný věk 78 let) s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí byla u pacientů léčených olanzapinem dvojnásobná incidence úmrtí ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (3,5% vs. 1,5% resp.). Vyšší incidence úmrtí nesouvisela s dávkou olanzapinu (průměrná denní dávka 4,4 mg) nebo s délkou léčby.

Rizikovými faktory, které se mohou podílet na zvýšené mortalitě u této skupiny pacientů, jsou věk nad 65 let, dysfagie, sedace, malnutrice a dehydratace, plicní onemocnění (např. pneumonie, ev. i s aspirací) nebo současné užívání benzodiazepinů. Vyšší incidence úmrtí u pacientů léčených olanzapinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo byla však na uvedených rizikových faktorech nezávislá.

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemické ataky), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u

pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

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

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

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

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Přerušení léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

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

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

Pediatrická populace

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

Laktóza

Tablety přípravku ZYPREXA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami tolerance galaktózy, deficitem laktázy nebo špatnou absorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

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

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin in vitro neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i in vivo studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolismu, warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

Obecná aktivita CNS

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

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

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

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

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05A H03

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost

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

V mezinárodní dvojité zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů

(výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále) prokázala analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení ($p=0,001$) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Kuřáci

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h a 14,1 l/h).

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

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

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

Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických hodnoceních byla u dospívajících průměrná expozice olanzapinu vyšší přibližně o 27%. Demografické rozdíly mezi dospívajícími a dospělými zahrnují nižší průměrnou tělesnou hmotnost a menší počet kuřáků mezi dospívajícími. Tyto faktory možná přispívají k vyšší průměrné expozici u dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk - 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samců sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

hyprolosa

krospovidon

mikrokrytalická celulosa

magnesium-stearát

Potah tablety

hypromelosa

barevná směs růžová (oxid titaničitý E171, makrogol, monohydrát laktosy, hypromelosa, umělý červený oxid železitý)

karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníkové blistry tvarované chladem po 28, 35, 56, 70, nebo 98 tabletách v papírové skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/014-ZYPREXA-20 mg-potahované tablety-28 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/022-ZYPREXA-20 mg-potahované tablety-56 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/028-ZYPREXA-20 mg-potahované tablety-35 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/034-ZYPREXA-20 mg-potahované tablety-70 tablet v krabičce.

EU/1/96/022/040-ZYPREXA-20 mg-potahované tablety-98 tablet v krabičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. září 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 27. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg olanzapinum. Po rozpuštění jeden ml roztoku obsahuje 5 mg olanzapinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

prášek pro přípravu injekčního roztoku
žlutý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku je indikován k rychlému ztišení agitovanosti a poruch chování u pacientů se schizofrenií nebo manickou epizodou, když není vhodná perorální léčba. Jakmile to dovolí klinický stav pacienta, měla by být léčba přípravkem ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku ukončena a mělo by být zahájeno podávání perorálního olanzapinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

K intramuskulární aplikaci. Neaplikujte intravenózně nebo subkutánně. ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku je určen ke krátkodobému použití, maximálně po dobu 3 po sobě následujících dnů.

Maximální denní dávka olanzapinu (včetně dalších lékových forem olanzapinu) je 20 mg.

Doporučená počáteční dávka injekčního olanzapinu je 10 mg, podaná jednorázově intramuskulárně. Podle klinického stavu pacienta, jehož zhodnocení by mělo zahrnovat i medikaci již podanou ať již pro akutní nebo udržovací léčbu (viz bod 4.4), může být použita nižší dávka (5 mg nebo 7,5 mg). Druhá injekce 5-10 mg, může být podle klinického stavu pacienta podána 2 hodiny po první injekci. V průběhu jakýchkoliv 24 hodin by neměly být podány více jak tři injekce a neměla by být překročena maximální denní dávka (včetně dalších lékových forem) 20 mg olanzapinu.

ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku musí být rozpuštěn dle pokynů v bodě 6.6..

Další informace potřebné k pokračování léčby perorálním olanzapinem (5 až 20 mg denně) najdete v Souhrnu údajů o přípravku ZYPREXA potahovaná tableta nebo ZYPREXA VELOTAB tableta dispergovatelná v ústech.

Speciální populace

Starší pacienti

U starších pacientů (>60 let) je doporučená počáteční dávka 2,5-5 mg. Podle klinického stavu pacienta (viz bod 4.4) může být 2 hodiny po 1. injekci podána druhá injekce 2,5-5 mg. Během 24 hodin by

neměly být podány více než 3 injekce a neměla by být překročena maximální denní dávka (včetně dalších lékových forem) 20 mg olanzapinu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin/jater

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

Kuřáci

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

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, který zpomaluje metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Jsou-li indikovány další injekce, je třeba je podávat s opatrností.

(Viz také body 4.5 a 5.2)

Pediatriká populace

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí. Podávání přípravku ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku dětem a dospívajícím se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost i.m. olanzapinu nebyla testována u agitovaných pacientů a pacientů s poruchou chování jiného původu nežli u schizofrenie nebo u manických epizod.

Nestabilní stavy

I.m. olanzapin by neměl být podáván nemocným, kteří nejsou stabilizováni, např. pacientům s akutním infarktem myokardu, nestabilní anginou pectoris, těžkou hypotenzí a/nebo bradykardií, syndromem chorého sinu nebo po kardiologických výkonech. U nemocných, u kterých není možné spolehlivě odebrat anamnézu s ohledem na tyto choroby, by mělo být zváženo riziko a přínos podání i.m. olanzapinu ve srovnání s jinou, alternativní léčbou.

Současné podání benzodiazepinů a dalších léčivých přípravků

Zvláštní pozornost je třeba věnovat nemocným, kteří jsou léčeni přípravky s podobnými účinky na hemodynamiku jako má i.m. olanzapin včetně dalších antipsychotik (perorálních i intramuskulárních) a benzodiazepinů (viz také bod 4.5). Velmi zřídka (<0,01%) byla popisována časová souvislost výskytu hypotenze, bradykardie, respiračního útlumu a úmrtí s léčbou i.m. olanzapinem, zvláště u pacientů, kterým byly podány benzodiazepiny a/nebo jiná antipsychotika (viz bod 4.8).

Současné podání intramuskulárního olanzapinu a parenterálního benzodiazepinu není doporučeno z důvodu možné nadměrné sedace, kardiorepiračního útlumu a velmi vzácně i smrti (viz bod 4.5 a 6.2). Pokud je třeba podat nemocnému benzodiazepiny parenterálně, neměl by být takový přípravek podán ne dříve než za 1 hodinu po i.m. aplikaci olanzapinu. Pokud již byl pacientovi aplikován parenterální benzodiazepin, měl by být i.m. olanzapin aplikován pouze po pečlivém zvážení klinického stavu nemocného a pacient by měl být intenzivně monitorován vzhledem k možné závažné sedaci a kardiorepiračnímu útlumu.

Hypotenze

Je nesmírně důležité, aby nemocní léčení intramuskulárním olanzapinem byli pečlivě monitorováni vzhledem k hypotenzi, včetně posturální hypotenze, bradyarytmie a/nebo hypoventilace, a to zvláště během prvních 4 hodin po injekci, v případě klinické potřeby by mělo být toto monitorování prodlouženo. Pravidelně by měly být kontrolovány krevní tlak, puls, dechová frekvence a stav vědomí a v případě potřeby nasazena příslušná medikamentózní léčba. Pokud nemocný pociťuje po injekci závrať či ospalost, měl by zůstat ležet, dokud není vyloučena hypotenze, včetně posturální hypotenze, bradyarytmie a/nebo hypoventilace.

Bezpečnost a účinnost i.m. olanzapinu nebyla stanovována u pacientů intoxikovaných alkoholem nebo ordinovanými léky či drogami (viz bod 4.5).

Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

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

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

Parkinsonova choroba

Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8) a olanzapin nebyl v léčbě psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista). Toto antiparkinsonikum jim bylo podáváno ve stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní instabilita (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes

Méně často byly hlášeny hyperglykémie a/nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech tomu předcházelo zvýšení tělesné hmotnosti, což mohlo být predispozičním faktorem. V souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby je doporučeno příslušné klinické monitorování, např.

měření hladiny glukózy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku ZYPREXA, by měly být sledovány známky a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně by měla být kontrolována tělesná hmotnost, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každé tři měsíce.

Změny hladin lipidů

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

Anticholinergní aktivita

I když v in vitro studiích vykazoval olanzapin anticholinergní aktivitu, klinické studie s perorálním podáváním přinesly jen nízkou incidenci takových účinků. Nicméně klinické zkušenosti s podáváním olanzapinu nemocným s jinými onemocněními jsou omezené, obezřetnost je namístě při předepisování přípravku nemocným s hypertrofií prostaty, paralytickým ileem či podobnými onemocněními.

Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poškození jater, se sníženou funkcí jater v anamnéze a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

Neutropenie

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

Přerušení léčby

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

QT interval

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

Tromboembolismus

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

Obecná CNS aktivita

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

Křeče

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

Pozdní dyskineze

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

Posturální hypotenze

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

Náhlá srdeční smrt

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

I.m. olanzapin nebyl zkoumán u alkoholem nebo drogami intoxikovaných pacientů (viz bod 4.4).

Značná opatrnost je třeba u pacientů užívajících léky nebo požívajících alkohol, které mohou navodit hypotenzi, bradykardii, respirační útlum nebo útlum centrální nervové soustavy (viz bod 4.4).

Možné interakce následující po i.m. injekci

Při studii s jednou intramuskulární dávkou olanzapinu 5 mg, aplikované jednu hodinu před intramuskulárním podáním 2 mg lorazepamu (který je metabolizován glukuronidací) zůstala farmakokinetika obou podaných látek nezměněna. Při společném podání však může dojít k prohloubení somnolence, kterou pozorujeme u těchto léčiv při samostatné aplikaci. Současná injekce olanzapinu a parenterálních benzodiazepinů se nedoporučuje (viz body 4.4 a 6.2).

Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

Indukce CYP1A2

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

Inhibice CYP1A2

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

Snížení biologické dostupnosti

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

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu (viz bod 6.2).

Olanzapin in vitro neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i in vivo studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolisme, warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným litiem nebo biperidenem.

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

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

QTc interval

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Častý ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) nežádoucí účinek, spojený s podáváním i.m. olanzapinu v klinických studiích, byla ospalost.

V postmarketingových hlášeních byla velmi zřídka hlášena časová souvislost léčby olanzapinem i.m. s případy deprese dýchání, hypotenze nebo bradykardie a úmrtím – většinou u pacientů, kterým byly současně podány benzodiazepiny nebo jiné antipsychotika nebo u těch, kteří byli léčeni dávkou olanzapinu překračující doporučenou denní dávku (viz bod 4.4 a bod 4.5).

Následující tabulka nežádoucích účinků vychází z hlášení a laboratorních vyšetření během klinických studií s přípravkem ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku, kdy se tyto nežádoucí účinky vyskytovaly u této formy spíše než u perorální formy.

| |
|---|
| Srdeční poruchy Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): bradykardie s nebo bez hypotenze nebo synkopy, tachykardie Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): přechodné výpadky činnosti sinusového uzle |
| Cévní poruchy Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): posturální hypotenze, hypotenze |
| Respirační poruchy Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): hypoventilace |
| Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): nepříjemné pocity v místě vpichu |

Nežádoucí účinky uvedené níže byly pozorovány po užití perorálního olanzapinu a intramuskulární injekce olanzapinu s prodlouženým uvolňováním, ale mohou se rovněž vyskytnout po podání přípravku ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Dospělí

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

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

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|--|------------|--------------------------------|------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | | |
| | Eozinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰ | | Thrombocytopenie ¹¹ | |

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

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|---|--|-----------------------------|---|
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | | | |
| | Artralgie ⁹ | | Rhabdomyolýza ¹¹ | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | |
| | | Inkontinence moči, retence moči Opožděný začátek močení ¹¹ | | |
| Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím | | | | |
| | | | | Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6) |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | | |
| | Erektivní dysfunkce u mužů Snižování libida u mužů i žen | Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšen í prsou u mužů | Priapismus ¹² | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | | |
| | Astenie Únava Otok Horečka ¹⁰ | | | |
| Vyšetření | | | | |
| Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu ⁸ | Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy ¹⁰ Vysoká hladina kreatinfosfokinázy ¹ 1 Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰ | Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu | | |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

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

Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum.

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód N05A H03

Farmakodynamické účinky

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

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

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

odpovídajících na jiná antipsychotika a risperidon, zatímco u pacientů odpovídajících na klozapin byla srovnatelná.

Klinická účinnost

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

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

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a valproát semisodium (divalproex). Perorální olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání perorálního olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie na zdravých dobrovolnících prokázaly, že po dávce 5 mg ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku dosáhne maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) zhruba pětinasobku C_{max} pozorované po p.o. podání stejné dávky olanzapinu. Hodnota C_{max} je dosažena dříve po intramuskulární injekci než po perorální aplikaci (15-45 minut versus 5-8 hodin). Stejně jako při perorálním podání je C_{max} i plocha pod křivkou po intramuskulárním podání přímo úměrná podané dávce. Pro stejnou dávku olanzapinu aplikovanou intramuskulárně a perorálně jsou příslušná plocha pod křivkou, poločas, clearance a distribuční objem podobné. Metabolické profily po intramuskulární a perorální aplikaci jsou podobné.

Při srovnání nekuřáků s kuřáky (mužů i žen), kteří dostali dávku olanzapinu intramuskulárně, byl u nekuřáků eliminační poločas delší (38,6 versus 30,4 hod.) a clearance nižší (18,6 versus 27,7 l/hod).

Následně jsou popsány další farmakokinetické údaje platící pro perorální aplikaci olanzapinu.

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

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

Eliminace z organismu

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Kuřáci

Po perorálním podání olanzapinu kuřákům s mírným poškozením jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h versus 39,3 h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (18 l/h a 14,1 l/h).

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

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

Hematologická toxicita

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl dokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dávky 12 mg pro člověka), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Olanzapin nemá žádný teratogenní účinek. U potkaních samic ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

Mutagenita

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

Kancerogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Monohydrát laktosy
- Kyselina vinná, E 334
- Kyselina chlorovodíková.
- Hydroxid sodný.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Olanzapin pro injekce se nesmí ve stříkačce kombinovat s diazepamem z důvodu precipitace při smísení přípravků.

Injekční lorazepam se nesmí použít pro přípravu olanzapinu pro injekce, protože tato kombinace má za následek prodloužení doby rozpouštění.

Olanzapin pro injekce se nesmí ve stříkačce kombinovat s injekčním haloperidolem, protože bylo prokázáno, že výsledné nízké pH způsobuje s časem rozklad olanzapinu.

6.3 Doba použitelnosti

prášek: 3 roky

roztok (po rozpouštění): 1 hodina. Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v původním obalu tak, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rozpuštění viz bod 6.3

6.5 Druh obalu a velikost balení

skleněná lahvička 5 ml typu I.

Jeden karton obsahuje 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek ZYPREXA rozpustíte pouze vodou na injekci standardní aseptickou technikou pro rozpouštění parenterálních přípravků. Pro rozpouštění nesmějí být použita žádná jiná rozpouštědla viz bod 6.2).

1. Do sterilní stříkačky natáhněte 2,1 ml vody na injekci. Vstříkněte ji do injekční lahvičky s přípravkem ZYPREXA.
2. Lahvičkou otáčejte, dokud se obsah úplně nerozpustí a vznikne žlutě zbarvený roztok. Lahvička obsahuje 11,0 mg olanzapinu v roztoku o koncentraci 5 mg/ ml (1 mg olanzapinu zůstane v lahvičce a ve stříkačce, podáno bude 10 mg olanzapinu).
3. V následující tabulce jsou uvedeny objemy injekce pro podání různých dávek olanzapinu:

| Dávka (mg) | objem injekce (ml) |
|------------|--------------------|
| 10 | 2,0 |
| 7,5 | 1,5 |
| 5 | 1,0 |
| 2,5 | 0,5 |

4. Roztok aplikujte intramuskulárně. Neaplikujte intravenózně nebo subkutánně.
5. Stříkačku a nepoužitý roztok znehodnoťte dle příslušné klinické praxe.
6. Roztok použijte okamžitě do 1 hodiny po rozpuštění.

Parenterální přípravky mají být před aplikací vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují pevné částice.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/96/022/016 - ZYPREXA 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku, 1 lahvička

EU/1/96/022/017 - ZYPREXA 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku, 10 lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. září 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 27. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD/MM/RRRR

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Potahované tablety:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

Prášek pro přípravu injekčního roztoku:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 2,5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg olanzapinu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
70 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/002 28 potahovaných tablet
EU/1/96/022/023 35 potahovaných tablet
EU/1/96/022/019 56 potahovaných tablet
EU/1/96/022/029 70 potahovaných tablet
EU/1/96/022/035 98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ZYPREXA 2,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ZYPREXA 2,5 mg POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 2,5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg olanzapinu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktosy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
70 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/004 28 potahovaných tablet
EU/1/96/022/024 35 potahovaných tablet
EU/1/96/022/020 56 potahovaných tablet
EU/1/96/022/030 70 potahovaných tablet
EU/1/96/022/036 98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ZYPREXA 5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ZYPREXA 5 mg POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 7,5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 7,5 mg olanzapinu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktosy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
70 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/011 28 potahovaných tablet
EU/1/96/022/025 35 potahovaných tablet
EU/1/96/022/006 56 potahovaných tablet
EU/1/96/022/031 70 potahovaných tablet
EU/1/96/022/037 98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ZYPREXA 7,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ZYPREXA 7,5 mg POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 7,5 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 10 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg olanzapinu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktosy, více informací naleznete v příbalové informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
70 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/009 28 potahovaných tablet
EU/1/96/022/026 35 potahovaných tablet
EU/1/96/022/010 56 potahovaných tablet
EU/1/96/022/032 70 potahovaných tablet
EU/1/96/022/038 98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ZYPREXA 10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ZYPREXA 10 mg POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 10 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 15 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 15 mg olanzapinu

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktosy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
70 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/012 28 potahovaných tablet
EU/1/96/022/027 35 potahovaných tablet
EU/1/96/022/021 56 potahovaných tablet
EU/1/96/022/033 70 potahovaných tablet
EU/1/96/022/039 98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ZYPREXA 15 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ZYPREXA 15 mg POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 15 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 20 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg olanzapinu

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktosy, více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
70 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/014 28 potahovaných tablet
EU/1/96/022/028 35 potahovaných tablet
EU/1/96/022/022 56 potahovaných tablet
EU/1/96/022/034 70 potahovaných tablet
EU/1/96/022/040 98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ZYPREXA 20 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ZYPREXA 20 mg POTAHOVANÉ TABLETY: FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 20 mg potahované tablety
Olanzapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU PRÁŠKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYPREXA 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku
Olanzapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje 10 mg olanzapinu. Po rozpuštění jeden ml roztoku obsahuje 5 mg olanzapinu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy, kyselina vinná, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku, 1 injekční lahvička
Prášek pro přípravu injekčního roztoku, 10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intramuskulárnímu podání. Injekční lahvička k jednorázovému použití. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Roztok použijte do 1 hodiny.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

Stříkačku a nepoužitý roztok znehodnoťte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/022/016 Prášek pro přípravu injekčního roztoku, 1 injekční lahvička
EU/1/96/022/017 Prášek pro přípravu injekčního roztoku, 10 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY 10 MG PRÁŠEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ZYPREXA 10 mg olanzapinum prášek pro přípravu injekčního roztoku
i.m. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP
Roztok použijte do 1 hodiny.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

olanzapinum 10 mg v jedné injekční lahvičce

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

ZYPREXA 2,5 mg potahované tablety

ZYPREXA 5 mg potahované tablety

ZYPREXA 7,5 mg potahované tablety

ZYPREXA 10 mg potahované tablety

ZYPREXA 15 mg potahované tablety

ZYPREXA 20 mg potahované tablety

Olanzapinum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek ZYPREXA a k čemu se používá

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

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

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

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

Neužívejte přípravek ZYPREXA

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ZYPREXA se poraďte se svým lékařem.

- Užití přípravku ZYPREXA se u starších pacientů s demencí nedoporučuje, protože může mít vážné nežádoucí účinky.
- Léky tohoto typu mohou způsobovat mimovolní pohyby obličeje nebo jazyka. Dojde-li k tomu po podání přípravku ZYPREXA, oznamte to lékaři.

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

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

- Cévní mozková příhoda nebo malá mozková příhoda (přechodné příznaky cévní mozkové příhody)
- Parkinsonova nemoc
- potíže s prostatou
- střevní neprůchodnost (paralytický ileus)
- onemocnění jater nebo ledvin
- krevní onemocnění
- srdeční onemocnění
- cukrovka
- záchvaty.

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

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

Děti a dospívající

Přípravek ZYPREXA není určen pacientům do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek ZYPREXA

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

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

Upozorněte svého lékaře, zejména pokud užíváte:

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

Přípravek ZYPREXA s alkoholem

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

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento lék by vám neměl být podán, když kojíte, jelikož se malé množství přípravku ZYPREXA může dostat do mateřského mléka.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek ZYPREXA obsahuje laktózu.

Jestliže vás lékař dříve informoval, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, před zahájením užívání tohoto léčivého přípravku lékaře kontaktujte.

3. Jak se přípravek ZYPREXA užívá

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

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

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

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ZYPREXA

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ZYPREXA

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

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

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

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

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

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

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

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

U pacientů s Parkinsonovou chorobou může ZYPREXA zhoršovat její příznaky.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek ZYPREXA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Přípravek ZYPREXA uchovávejte v původním obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkostí.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ZYPREXA obsahuje

- Léčivou látkou je olanzapinum. Jedna potahovaná tableta přípravku ZYPREXA obsahuje 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg nebo 20 mg léčivé látky. Přesné množství je zobrazeno na vašem balení přípravku ZYPREXA.
- Dalšími pomocnými látkami jsou:
 - Obsah tablety: monohydrát laktosy, hyprolosa, krosповidon, mikrokrystalická celulóza, magnesium-stearát
 - Potah tablety: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), karnaubský vosk
- Různé síly přípravku ZYPREXA dále obsahují:

SÍLA TABLETY

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg a 10 mg tablety

ZYPREXA 15 mg tablety

ZYPREXA 20 mg tablety

POMOCNÉ LÁTKY

(potah tablety) šelak, makrogol, propylenglykol, polysorbat 80 a barvivo indigokarmín (E132), bezvodý etanol, izopropylalkohol, butanol, roztok amoniaku 30%

(potah tablety) triacetin a barvivo indigokarmín (E132)

(potah tablety) makrogol a syntetický červený oxid železitý (E172)

Jak přípravek ZYPREXA vypadá a co obsahuje toto balení

ZYPREXA 2,5 mg jsou bílé potahované tablety s potiskem „Lilly“ a číselným identifikačním kódem „4112“.

ZYPREXA 5 mg jsou bílé potahované tablety s potiskem „Lilly“ a číselným identifikačním kódem „4115“.

ZYPREXA 7,5 mg jsou bílé potahované tablety s potiskem „Lilly“ a číselným identifikačním kódem „4116“.

ZYPREXA 10 mg jsou bílé potahované tablety s potiskem „Lilly“ a číselným identifikačním kódem „4117“.

ZYPREXA 15 mg jsou světle modré potahované tablety.

ZYPREXA 20 mg jsou růžové potahované tablety.

Přípravek ZYPREXA je dostupný v balení obsahující 28, 35, 56, 70 nebo 98 tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

Výrobce

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел: + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: + 372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited, pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0)30 6025800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0)8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44 (0) 1256 315000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

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

Příbalová informace: Informace pro uživatele
ZYPREXA 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku
Olanzapinum

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ZYPREXA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je vám přípravek ZYPREXA podán
3. Jak je přípravek ZYPREXA podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ZYPREXA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ZYPREXA a k čemu se používá

ZYPREXA obsahuje účinnou látku olanzapin. ZYPREXA injekce patří do skupiny léků nazývaných antipsychotika a používá se ke ztišení příznaků agitovanosti (akutního neklidu) a poruch chování, které se mohou objevit u následujících stavů:

- Schizofrenie, nemoc jejímiž příznaky jsou pocity, že slyšíte, vidíte nebo vnímáte věci, které neexistují, chybnými přesvědčeními, neobvyklou podezřívavostí a uzavřením se do sebe. Lidé trpící touto nemocí se rovněž mohou cítit depresivní, úzkostní nebo v napětí.
- Mánie, stav s příznaky vzrušení nebo euforie.

ZYPREXA injekce se podává, když je nutné rychlé ztišení agitovanosti a poruch chování, a léčba přípravkem ZYPREXA ve formě tablet není vhodná. Jakmile to bude možné, změní váš lékař léčbu a bude vám podávat tablety.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám je přípravek ZYPREXA podán

ZYPREXA vám nesmí být podána v případě, že

- jste přecitlivělí (alergičtí) na olanzapin nebo jinou složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Přecitlivělost se projeví jako vyrážka, svědění, opuchlý obličej, oteklé rty nebo dušnost. Případný výskyt těchto nežádoucích účinků oznamte ošetřujícímu lékaři.
- trpíte očními problémy, jako je určitý typ glaukomu (zvýšený tlak v oku).

Upozornění a opatření

Před podáním injekce přípravku ZYPREXA se poradte se svým lékařem nebo sestrou.

- Máte-li závratě nebo se cítíte po injekci na omdlení, řekněte to lékaři nebo sestře. Pravděpodobně si budete muset lehnout, dokud se nebudete cítit lépe. Lékař nebo sestra vám možná změní krevní tlak a tep.
- Užití přípravku ZYPREXA se u starších pacientů s demencí (zmatenost a ztráta paměti) nedoporučuje, protože může mít vážné nežádoucí účinky.
- Léky tohoto typu mohou způsobovat mimovolní pohyby obličeje nebo jazyka. Dojde-li k tomu po podání přípravku ZYPREXA, oznamte to lékaři.
- Velmi zřídka mohou léky tohoto typu způsobovat horečku, zrychlené dýchání, pocení, svalovou ztuhlost a otupělost nebo ospalost. Dojde-li k tomu, oznamte to ihned lékaři. Další injekce již nedostanete.

- U pacientů užívajících přípravek ZYPREXA byl pozorován nárůst tělesné hmotnosti. Vy i váš lékař byste měli vaši váhu pravidelně kontrolovat. V případě potřeby zvažte konzultaci s dietologem nebo pomoc s dietním plánem.
- U pacientů užívajících přípravek ZYPREXA bylo pozorováno zvýšení hladiny cukru a hladiny tuků (triglyceridy a cholesterol) v krvi. Před zahájením užívání přípravku ZYPREXA a pravidelně v průběhu léčby by váš lékař měl provádět krevní testy pro kontrolu hladiny cukru a některých tuků v krvi.
- Oznamte svému lékaři, pokud se u vás nebo u členů vaší rodiny dříve vyskytly krevní sraženiny, protože užívání léčivých přípravků jako je tento bylo spojeno s tvorbou krevních sraženin.

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

- Cévní mozková příhoda nebo malá mozková příhoda (přechodné příznaky cévní mozkové příhody)
- Parkinsonova nemoc
- potíže s prostatou
- střevní neprůchodnost (paralytický ileus)
- onemocnění jater nebo ledvin
- krevní onemocnění
- pokud jste nedávno prodělali srdeční záchvat nebo máte srdeční onemocnění zahrnující syndrom chorého sinu, nestabilní anginu pectoris nebo máte nízký krevní tlak
- cukrovka
- záchvaty.

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

Jste-li starší 65 let, může lékař jako běžné opatření kontrolovat váš krevní tlak.

Děti a dospívající

Přípravek ZYPREXA není určen pacientům do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek ZYPREXA

Současné užívání přípravku ZYPREXA s následujícími léky může způsobovat otupělost: léky proti úzkosti, léky, které vám pomáhají spát (trankvilizéry, včetně benzodiazepinů) a antidepresiva. Během léčby přípravkem ZYPREXA užívejte jiné léky pouze se souhlasem vašeho lékaře.

Pokud dostáváte injekci přípravku ZYPREXA, nedoporučuje se ve stejnou dobu podat injekci benzodiazepinu, protože by to mohlo způsobit výraznou ospalost, významně ovlivnit srdeční frekvenci nebo dýchání a ve velmi vzácných případech by její podání mohlo vést i k úmrtí. Pokud je nezbytné, aby vám lékař injekci benzodiazepinu k léčbě vašeho onemocnění podal, je potřeba ji podat s alespoň hodinovým odstupem od injekce přípravku ZYPREXA a je nutné, abyste byl(a) po podání injekce benzodiazepinu pečlivě monitorován(a).

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Zvláště upozorněte lékaře, užíváte-li léky na Parkinsonovu nemoc.

Přípravek ZYPREXA s alkoholem

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

Těhotenství a kojení

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek ZYPREXA podává

Informace týkající se přípravy a aplikace přípravku jsou uvedeny v oddělitelné části na konci této příbalové informace.

Váš lékař rozhodne, kolik přípravku ZYPREXA potřebujete a jak dlouho ji budete potřebovat. Obvyklá dávka při první injekci je 10 mg, ale může být i nižší. Během 24 hodin vám může být podáno až 20 mg. Dávka pro nemocné starší 65 let je 2,5 mg nebo 5 mg.

ZYPREXA je dodávána jako prášek. Lékař nebo sestra z něj připraví roztok. Přípravek ZYPREXA je určen k intramuskulárnímu podání. Správné množství roztoku vám bude podáno jako injekce do svalu.

V případě, že je vám podána vyšší dávka přípravku ZYPREXA

U pacientů, kteří užili větší množství přípravku ZYPREXA než měli, se projevily následující příznaky: zrychlení srdečního tepu, rozčilení/agresivita, problémy s řečí, nezvyklé pohyby (zvláště tváře nebo jazyka), snížená úroveň vnímání. Další známky mohou zahrnovat: náhlou zmatenost, křeče (epileptické), kóma, kombinaci horečky, zrychleného dýchání, pocení, ztuhlosti svalů a ospalosti či spavost, zpomalení dýchání, aspiraci (vdechnutí např. potravy nebo tekutiny), vysoký nebo nízký krevní tlak, abnormální srdeční rytmus. Řekněte lékaři nebo sestře o svém podezření.

Potřebujete pouze několik dávek přípravku ZYPREXA injekce. Váš lékař rozhodne, kdy dávku přípravku ZYPREXA injekce potřebujete.

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek ZYPREXA injekce nežádoucí účinky, které se ale nemusí projevit u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

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

Časté nežádoucí účinky (projevují se až u 1 osoby z 10) přípravku ZYPREXA injekce zahrnují zpomalení nebo zrychlení tepové frekvence; nespavost; snížení krevního tlaku; bolestivost v místě vpichu.

Někteří nemocní mohou po aplikaci injekce pociťovat závratě nebo mít pocit na omdlení (s pomalou srdeční činností), obzvláště při vstávání z lehu nebo sedu. Tyto pocity obvykle samy zmizí, v opačném případě to oznamte co nejdříve svému lékaři nebo sestře.

Méně časté nežádoucí účinky (projevují se až u 1 osoby ze 100) zahrnují pomalejší dýchání a abnormální srdeční rytmus, který může být závažný.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali přípravek ZYPREXA k vnitřnímu užití.

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

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

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

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

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

U pacientů s Parkinsonovou chorobou může ZYPREXA zhoršovat její příznaky.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek ZYPREXA uchovávat

Přípravek uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Připravený roztok přípravku ZYPREXA injekce použijte do 1 hodiny. Po rozpuštění nezmrazujte.

Nespotřebovaný lék znehodnoťte.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ZYPREXA injekce obsahuje

- Léčivou látkou je olanzapinum. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg léčivé látky.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, kyselina vinná, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Jak přípravek ZYPREXA injekce vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ZYPREXA je dodáván v injekční lahvičce jako žlutý prášek. Jedna lahvička přípravku ZYPREXA vám poskytne 10 mg olanzapinu. Lékař nebo sestra připraví roztok, který vám bude podán jako injekce.

Balení přípravku ZYPREXA injekce obsahuje 1 nebo 10 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko

Výrobce

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел ; + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: + 372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited, pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31 (0)30 6025800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0)8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44 (0) 1256 315000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

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

(Perforace umožňující odhrnutí návodu k použití pro zdravotnické pracovníky od Příbalové informace)

pokyny pro zdravotnické pracovníky

PŘÍPRAVA A APLIKACE ROZTOKU PŘÍPRAVKU ZYPREXA

Přípravek ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku rozpustíte pouze ve vodě na injekci.

ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku se nesmí ve stříkačce kombinovat s žádným komerčně dostupným přípravkem z důvodů inkompatibilit. Viz příklady níže.

Olanzapin pro injekce se nesmí ve stříkačce kombinovat s injekčním haloperidolem, protože bylo prokázáno, že výsledné nízké pH způsobuje s časem rozklad olanzapinu.

Olanzapin pro injekce se nesmí ve stříkačce kombinovat s benzodiazepiny a ani se s nimi nesmí současně používat.

Prášek pro přípravu injekčního roztoku

Přípravek ZYPREXA prášek pro přípravu injekčního roztoku rozpustíte za použití standardní aseptické techniky pro rozpouštění parenterálních přípravků.

1. Do sterilní stříkačky natáhněte 2,1 ml vody na injekci. Vstříkněte ji do injekční lahvičky s přípravkem ZYPREXA práškem pro přípravu injekčního roztoku.
2. Lahvičkou otáčejte, dokud se obsah úplně nerozpustí a vznikne žlutě zbarvený roztok. Lahvička obsahuje 11,0 mg olanzapinu v roztoku o koncentraci 5 mg/ ml. Jestliže odeberete 2,0 ml roztoku, 1 mg olanzapinu zůstane v injekční lahvičce a stříkačce, takže bude podáno 10 mg olanzapinu.
3. V následující tabulce jsou uvedeny objemy injekce pro podání různých dávek olanzapinu:

| Dávka (mg) | objem injekce (ml) |
|------------|--------------------|
| 10 | 2,0 |
| 7,5 | 1,5 |
| 5 | 1,0 |
| 2,5 | 0,5 |

4. Roztok aplikujte intramuskulárně. Neaplikujte intravenózně nebo subkutánně.
5. Stříkačku a nepoužitý roztok znehodnoťte dle příslušné klinické praxe.
6. Roztok použijte okamžitě do 1 hodiny po rozpuštění. Uchovávejte za teploty do 25°C. Chraňte před mrazem.

Parenterální přípravky mají být před aplikací vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují pevné částice.