

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olanzapin Ardez 10 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok
Žlutý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin Ardez prášek pro injekční roztok 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, má být léčba přípravkem Olanzapin Ardez ukončena a má být zahájeno podávání perorálního olanzapinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Intramuskulární podání. Neaplikujte intravenózně nebo subkutánně. Olanzapin Ardez 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 má 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 nemají být podány více jak tři injekce a nemá být překročena maximální denní dávka 20 mg olanzapinu (včetně dalších lékových forem).

Olanzapin Ardez 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 pro olanzapin potahované tablety nebo olanzapin tablety dispergovatelné v ústech jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Zvláštní populace

Starší populace

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 první injekci podána druhá injekce obsahující 2,5 - 5 mg. Během 24 hodin nemají být podány více než 3 injekce a nemá být překročena maximální denní dávka 20 mg olanzapinu (včetně dalších lékových forem).

Porucha funkce ledvin/jater

Je vhodné zvážit nižší počáteční dávku (5 mg) u těchto pacientů. V případě středně těžké poruchy funkce jater (cirhóza, třída A nebo B podle Childa a Pugh) má být počáteční dávka 5 mg a zvyšována má 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 má zváženo zvýšení dávky olanzapinu (viz bod 4.5).

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

(Viz také body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním dětem. Podávání přípravku Olanzapin Ardez 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 se nemá podávat nemocným, kteří nejsou stabilizováni, např. pacientům s akutním infarktem myokardu, nestabilní anginou pectoris, těžkou hypotenzí a/nebo bradykardií, syndromem chorého sinu nebo po kardiokirurgických výkonech. U nemocných, u kterých není možné spolehlivě odebrat anamnézu s ohledem na tyto choroby, má 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, kardiopulmonálního útlumu a velmi vzácně i úmrtí (viz bod 4.5 a 6.2). Pokud je třeba podat nemocnému benzodiazepin parenterálně, nemá být takový přípravek podán dříve než za 1 hodinu po i.m. aplikaci olanzapinu. Pokud již byl pacientovi aplikován parenterální benzodiazepin, má být i.m. olanzapin aplikován pouze po pečlivém zvážení klinického stavu nemocného a pacient má být intenzivně monitorován vzhledem k možné závažné sedaci a kardiopulmonálnímu 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 má být toto monitorování prodlouženo. Pravidelně mají 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, musí 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 oředepsanými 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 k léčbě 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 exacerpace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech tomu předcházelo zvýšení tělesné hmotnosti, což mohlo být predisponujícím 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 jakýmkoli antipsychotickými přípravky,

včetně přípravku Olanzapin Ardez, mají být sledovány známky a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu mají být pravidelně monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně má 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 mají být ošetřeny podle klinické potřeby, obzvláště u pacientů s dyslipidemií a u pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj poruch lipidů. U pacientů léčených jakýmkoli antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapin Ardez, mají být v souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby pravidelně kontrolovány hladiny lipidů, např. před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každých 5 let.

Anticholinergní aktivita

I když *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 namísto 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 známky 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 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 vzácně ($\geq 0,01$ % a $< 0,1$ %) hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nauzea 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, hypokalemií nebo hypomagnezemií.

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.

Epileptické záchvaty

Olanzapin má být používán opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze, nebo jsou vystaveni faktorům, které mohou snížit práh pro vznik záchvatů. U pacientů léčených olanzapinem byly epileptické záchvaty hlášeny méně často. Ve většině těchto případů byly přítomny epileptické záchvaty v anamnéze či jiné rizikové faktory.

Tardivní dyskineze

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

Posturální hypotenze

V klinických studiích s perorálním olanzapinem byla zřídka u starších pacientů pozorována posturální hypotenze. U pacientů nad 65 let se doporučuje pravidelně měřit krevní tlak.

Náhlá srdeční smrt

V postmarketingovém sledování olanzapinu byly u pacientů léčených olanzapinem hlášeny 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 srovnatelné s rizikem užívání ostatních atypických antipsychotik zahrnutých v souhrnné analýze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

I.m. olanzapin nebyl zkoumán u pacientů intoxikovaných alkoholem nebo drogami (viz bod 4.4).

Značná opatrnost je třeba u pacientů požívajících alkohol nebo užívajících léky, 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 5mg dávkou olanzapinu aplikovanou 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 zvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba zvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti

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 (CYP3A 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.

Současné užívání olanzapinu a léčivých přípravků k léčbě 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 mají být poučené, aby lékaře informovaly o graviditě anebo plánované graviditě během užívání olanzapinu. Avšak kvůli nedostatku zkušeností má být olanzapin 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 agitovanosti, 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 preklinické informace v bodě 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Častý ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nežádoucí účinek, spojený s podáváním i.m. olanzapinu v klinických studiích, byla somnolence.

V postmarketingových hlášeních byla velmi vzácně hlášena časová souvislost léčby i.m. olanzapinem s případy deprese dýchání, hypotenze nebo bradykardie a úmrtím – většinou u pacientů, kterým byly současně podány benzodiazepiny nebo jiná 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 olanzapinem ve formě prášku pro injekční roztok, kdy se tyto nežádoucí účinky vyskytovaly u této formy spíše než u perorální formy.

Srdeční poruchy <i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):</i> bradykardie s nebo bez hypotenze nebo synkopy, tachykardie. <i>Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):</i> přechodné výpadky činnosti sinusového uzle.
Cévní poruchy <i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):</i> posturální hypotenze, hypotenze.
Respirační poruchy <i>Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):</i> hypoventilace.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):</i> 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 Olanzapin Ardez.

Dospělí

Nejčastěji hlášenými (pozorované u ≥ 1 % pacientů) nežádoucími účinky spojenými s užíváním olanzapinu v klinických studiích byla somnolence, zvýšení tělesné hmotnosti, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholesterolu, glukózy a triacylglycerolů (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), vyrážka, astenie, únava, horečka, artralgie, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, vysoké hladiny gamaglutamyltransferázy, kyseliny močové a kreatinfosfokinázy a otok.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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		Trombocytopenie ¹¹	
Poruchy imunitního systému				
		Hypersenzitivita ¹¹		

Poruchy metabolismu a výživy				
Zvýšení tělesné hmotnosti ¹	Zvýšení hladiny cholesterolu ^{2,3} Zvýšení hladiny glukózy ⁴ Zvýšení hladiny triacylglycerolů ^{2,5} Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) ¹¹	Hypotermie ¹²	
Poruchy nervového systému				
Somnolence	Závratě Akatie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskineze ⁶	Epileptické záchvaty/křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny záchvaty v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik záchvatů ¹¹ . Dystonie (včetně okulogyrické krize) Tardivní dyskineze ¹¹ Amnézie ⁹ Dysartrie Koktání ^{11,13} Syndrom neklidných nohou ¹¹	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) ¹² Příznaky z vysazení ^{7,12}	
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 pulmonální embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
		Epistaxe ⁹		
Gastrointestinální poruchy				
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obštipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze ⁹ Hypersalivace ¹¹	Pankreatitida ¹¹	
Poruchy jater a žlučových cest				
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo	

	jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		kombinovaného poškození jater) ¹¹	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
	Vyrážka	Fotosenzitivní reakce Alopecie		Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
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 Snížení libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsů Galaktorea u žen Gynekomastie/ zvětšení 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 gamaglutamyltransferázy ¹⁰ Vysoká hladina kyseliny močové ¹⁰	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu		

¹ Klinicky 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 ≥ 7 % velmi časté (22,2 %), o ≥ 15 % časté (4,2 %) a o ≥ 25 % bylo méně časté (0,8 %). Při dlouhodobém užívání (nejméně 48 týdnů) bylo u pacientů zvýšení tělesné hmotnosti velmi časté ve všech skupinách o ≥ 7 % (u 64,4 %), o ≥ 15 % (u 31,7 %), a o ≥ 25 % (u 12,3 %).

² Průměrné zvýšení hodnot lipidů nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triacylglyceroly) 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 ($\geq 2,26$ mmol/l). Změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) na vysoké ($\geq 2,26$ mmol/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, akatizie 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, insomnie, třes, úzkost, nauzea 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.

¹³ Nežádoucí účinky zařazené a pozorované po podání perorálního olanzapinu a olanzapinu LAIM, které se mohou rovněž vyskytnout po podání olanzapinu RAIM.

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

Procento pacientů, u kterých se projeví nežádoucí účinky, klinicky významný vzestup tělesné hmotnosti, glukózy, celkového/LDL/HDL cholesterolu nebo triacylglycerolů, 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, erytém, 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 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 zvýšení tělesné hmotnosti. Poruchy řeči byly také hlášeny často. Při léčbě olanzapinem v kombinaci s lithiem nebo heminatium-valproátem (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 na adresu.

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 kómou.

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

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum olanzapinu.

Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledovat vitální funkce, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán epinefrin, dopamin nebo jiná β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergních 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 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinergní muskarinové receptory M₁-M₅, α_1 adrenergní a histaminové H₁ receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na 5-HT, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší *in vitro* afinitu k serotoninovým 5-HT₂ receptorům než k dopaminovým D₂ a vyšší 5-HT₂ než D₂ 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 studii pozitronové emisní tomografie (PET) účinku jednorázové dávky (10 mg) u zdravých dobrovolníků obsazoval olanzapin více 5-HT_{2A} receptory než dopaminové D₂ receptory. Navíc zobrazovací studie jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) odhalila, že obsazenost D₂ receptorů u schizofrenních pacientů odpovídajících na olanzapin byla nižší než u pacientů odpovídajících na jiná antipsychotika a risperidon, zatímco u pacientů odpovídajících na klopazin 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 dvojitě zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí hodnota 16,6 na Montgomeryho-Asbergové stupnici) 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 heminatrium-valproát (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 12měsíční 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 12měsíční 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 18měsíční 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 u zdravých dobrovolníků prokázaly, že po dávce 5 mg olanzapinu ve formě prášek pro injekční roztok 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 (muži i ženy), kteří dostali dávku olanzapinu intramuskulárně, byl u nekuřáků eliminační poločas delší (38,6 versus 30,4 h) a clearance nižší (18,6 versus 27,7 l/h).

Následně jsou popsány další farmakokinetické údaje platící pro perorální aplikaci olanzapinu.

Distribuce

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

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 ve srovnání se zdravými jedinci do 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 (5-20 mg) 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 poločas 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.

Porucha funkce jater

Malá studie vlivu poruchy funkce jater u 6 subjektů s klinicky významnou cirhózou (třída A podle Childa a Puga (n=5) a třída B podle Childa a Puga (n=1)) prokázala malý vliv na farmakokinetiku perorálně podávaného olanzapinu (jednotlivá dávka 2,5 – 7,5 mg): Subjekty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater měly ve srovnání se subjekty bez jaterní dysfunkce (n=3) lehce zvýšenou systémovou clearance a rychlejší poločas eliminace. Mezi subjekty s cirhózou bylo více kuřáků (4/6; 67 %), než mezi subjekty bez jaterní dysfunkce (0/3; 0 %).

Kouření

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 malá 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 tělesné 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 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 periferní hematologické poruchy. Na deprese CNS se vyvinula tolerance. Růstové parametry byly při vysokých dávkách sníženy. Reverzibilní účinky spojené se zvýšenou hladinou prolaktinu u potkanů zahrnovaly pokles hmotnosti ovarií 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 samců sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3násobek maximální dávky pro člověka), a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9násobek 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 mutagenní 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

Maltóza

Monohydrát kyseliny citronové

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Olanzapin Ardez prášek pro injekční roztok se nesmí ve stříkačce kombinovat s injekčním roztokem diazepamem z důvodu precipitace při smísení přípravků.

Olanzapin Ardez prášek pro injekční roztok se nemá rekonstituovat injekčním roztokem lorazepamem, protože tato kombinace má za následek prodloužení doby rozpouštění.

Olanzapin Ardez prášek pro injekční roztok se nesmí ve stříkačce kombinovat s injekčním roztokem haloperidolu, protože bylo prokázáno, že výsledné nízké pH způsobuje s časem rozklad olanzapinu.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvička: 3 roky

roztok (po rozpuštění): 1 hodina. Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s brombutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Krabička obsahuje 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Olanzapin Ardez prášek pro injekční roztok rozpustíte pouze vodou pro injekci standardní aseptickou technikou pro rozpouštění parenterálních přípravků. Pro rozpuštění nesmějí být použita žádná jiná rozpouštědla (viz bod 6.2).

1. Do sterilní stříkačky natáhněte 2,1 ml vody pro injekci. Vstříkněte ji do injekční lahvičky s přípravkem Olanzapin Ardez.
2. Lahvičkou otáčejte, dokud se obsah úplně nerozpustí a vznikne žlutě zabarvený 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 musí být před aplikací vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují pevné částice.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosoř
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

68/367/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 6. 2024