

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olanzapin Sandoz 10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje olanzapinum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 296,44 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, kulatá tableta, o průměru přibližně 10 mm, s půlicí rýhou na jedné straně.

Potahovanou tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Dospělí*

Olanzapin je indikován k léčbě schizofrenie.

Olanzapin je účinný pro udržení klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří na začátku léčby vykazali zlepšení.

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

U pacientů, kteří na léčbu olanzapinem reagovali příznivě, je olanzapin indikován k prevenci recidivy bipolární afektivní poruchy (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

*Schizofrenie:* doporučená zahajovací dávka olanzapinu je 10 mg/den.

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

*Prevence recidivy bipolární afektivní poruchy:* doporučená zahajovací dávka je 10 mg/den. U pacientů, kteří byli v manické epizodě léčeni olanzapinem, je třeba v léčbě pokračovat kvůli prevenci recidivy stejnou dávkou. Pokud se objeví nová manická, smíšená nebo depresivní epizoda, léčba olanzapinem musí pokračovat (s optimalizací dávky podle potřeby) s přídatnou léčbou příznaků poruchy nálady podle klinické indikace.

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární afektivní poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5 až 20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou zahajovací dávku se doporučuje 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 příjem jídla, protože absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu je třeba zvážit postupné snižování dávky.

#### *Zvláštní populace*

##### *Starší pacienti*

U pacientů starších 65 let není běžně indikována nižší zahajovací dávka (5 mg/den), ale v odůvodněných klinických případech je nutno ji zvážit (viz bod 4.4).

##### *Porucha funkce ledvin a/nebo jater*

U těchto pacientů je vhodné zvážit nižší zahajovací dávku (5 mg). V případě středně těžké nedostatečnosti jater (cirhóza, Child-Pugh třída A nebo B) má být zahajovací dávka 5 mg, kterou lze zvyšovat pouze opatrně.

##### *Kuřáci*

Ve srovnání s kuřáky není třeba nekuřákům rutinně upravovat ani zahajovací dávku, ani 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 může zpomalovat metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák), je třeba zvážit snížení zahajovací dávky. Zvyšování dávek, i když je indikováno, musí být u takových pacientů prováděno opatrně.

(Viz body 4.5 a 5.2)

##### *Pediatrická populace*

Podávání olanzapinu dětem a mladistvým 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**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Pacienti se známým rizikem glaukomu s úzkým úhlem.

### **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 má být pacient pod pečlivou kontrolou.

#### *Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí*

Olanzapin není doporučen k podávání u pacientů s psychózou a/nebo poruchami chování souvisejících s demencí z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. V placebem kontrolovaných studiích (v trvání 6-12 týdnů) u starších pacientů (střední hodnota věku 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 %). 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, eventuálně 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 (CVAE, 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 %). 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

lčených 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), přičemž olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli být pacienti na začátku studie stabilizováni na nejnižší účinné dávce 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 zkoušejícího 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, narušená psychika a autonomní nestabilita (nepravidelný pulz nebo tlak krve, tachykardie, pocení a srdeční 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 rozvoj či exacerbace 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 predispozičním faktorem. Doporučuje se příslušné monitorování v souladu s platnými pokyny pro antipsychotickou léčbu, například měření glukosy na začátku léčby, 12 týdnů po zahájení léčby olanzapinem a potom každoročně. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapin Sandoz, je třeba kontrolovat výskyt známek a příznaků hyperglykémie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). U diabetických pacientů a pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu se doporučuje příslušné monitorování s pravidelným sledováním hladiny glukosy. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost, například na počátku léčby, 4, 8 a 12 týden po zahájení léčby olanzapinem a potom čtvrtletně.

#### 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. Pacienti užívající jakékoliv antipsychotické přípravky, včetně přípravku Olanzapin Sandoz, musí být pravidelně sledováni ohledně lipidů v souladu s platnými pokyny pro antipsychotickou léčbu, např. na počátku léčby, 12 týdnů po zahájení léčby olanzapinem a poté 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 transamináz, alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (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. V případě vyšší hladiny ALT a/nebo AST během léčby je třeba hladinu sledovat a zvážit snížení dávek. 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 nízkým 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 při současném podávání olanzapinu a valproátu hlášena často (viz bod 4.8).

### Přerušeni léčby

Při náhlém přerušeni léčby olanzapinem byly vzácně ( $\geq 0,01$  % 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]  $\geq 500$  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 lékem prodlužujícím QTc interval, obzvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnesémií.

### Tromboembolismus

Časová souvislost s léčbou olanzapinem a žilním tromboembolismem byla hlášena méně často ( $\geq 0,1$  % a  $< 1$  %). Příčinná souvislost mezi výskytem žilního tromboembolismu (VTE) a léčbou olanzapinem nebyla prokázána. Jelikož však pacienti se schizofrenií často mají získané rizikové faktory žilního tromboembolismu, musí být identifikovány všechny možné rizikové faktory žilního tromboembolismu, např. imobilizace pacienta a musí být přijata preventivní opatření.

### Obecný vliv na CNS

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.

### Záchvaty křečí

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

### Tardivní dyskineze

V ročních nebo kratších srovnávacích studiích byl olanzapin statisticky významně méně často spojen s náhlou dyskinezi. Přesto riziko tardivní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto se u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy tardivní dyskineze musí zvážit snížení dávky anebo přerušeni podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo i objevit po přerušeni 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. Klinické studie provedené u pacientů ve věkovém rozmezí 13 až 17 let ukázaly různé nežádoucí účinky, včetně přírůstku tělesné hmotnosti, změny metabolických parametrů a zvýšení hladiny prolaktinu (viz body 4.8 a 5.1).

#### Olanzapin Sandoz obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

#### Potenciální interakce ovlivňující účinky olanzapinu

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

#### Indukce CYP1A2

Kouření a karbamazepin mohou indukovat metabolismus olanzapinu, což může vést ke snížení koncentrace olanzapinu. Bylo pozorováno pouze mírné až střední zvýšení clearance olanzapinu. Klinický dopad je pravděpodobně minimální, nicméně se doporučuje klinické monitorování, přičemž v případě potřeby je možné zvážit zvýšení dávek olanzapinu (viz bod 4.2).

#### Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně inhibuje metabolismus olanzapinu. Střední hodnota zvýšení  $C_{max}$  olanzapinu fluvoxaminem byla 54 % u žen nekuřáček a 77 % u mužů kuřáků. Střední hodnota zvýšení AUC olanzapinu byla 52 % u žen nekuřáček a 108 % u mužů kuřáků. U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiné inhibitory CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení zahajovací dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba zvážit 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 na farmakokinetiku olanzapinu významný vliv.

#### Potenciál olanzapinu ovlivnit účinky jiných léčiv

Olanzapin může antagonizovat účinky 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 *in vivo* studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně cestu metabolizace prostřednictvím CYP2D6), 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 při zahájení současné léčby olanzapinem je nutná úprava dávkování.

#### Obecný vliv na 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 se u pacientů s Parkinsonovou chorobou a demencí nedoporučuje (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 odpovídající a dobře kontrolované studie u těhotných žen. Pacientky je nutno poučit, aby během užívání olanzapinu svého lékaře informovaly o tom, že otěhotněly nebo že otěhotnění plánují. Kvůli nedostatku zkušeností je však možno olanzapin v těhotenství podávat pouze tehdy, pokud jeho prospěšnost vyváží potenciální nebezpečí pro plod.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně olanzapinu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto mají novorozenci být pečlivě monitorováni.

### Kojení

Ve studii u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v ustáleném stavu byla odhadnuta na 1,8 % dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg). Pacientky je nutno 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 somnolenci a závrať, pacienti mají být upozorněni na nebezpečí vyplývající z obsluhy 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 somnolence, přírůstek hmotnosti, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholesterolu, glukosy a triglyceridů (viz bod 4.4), glykosurie, zvýšená chuť k jídlu, závrať, akatizie, parkinsonismus, leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4), dyskineze, ortostatická hypotenze, anticholinergní účinky, přechodné asymptomatické zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4), vyrážka, asténie, únava, horečka, artralgie, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, vysoké hladiny gamaglutamyltransferázy, kyseliny močové a kreatinfosfokinázy a otok.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí seznam nežádoucích účinků a laboratorních nálezů zjištěných ze spontánních hlášení a z klinických studií. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány následovně:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )

velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				
	Eozinofilie Leukopenie Neutropenie		Thrombocytopenie <sup>11</sup>	
<b>Poruchy imunitního systému</b>				
		Hypersenzitivita <sup>11</sup>		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				

Přírůstek hmotnosti <sup>1</sup>	Zvýšené hladiny cholesterolu <sup>2,3</sup> Zvýšené hladiny glukosy <sup>4</sup> Zvýšené hladiny triglyceridů <sup>2,5</sup> Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4)	Hypotermie	
<b>Poruchy nervového systému</b>				
Somnolence	Závratě Akatie <sup>6</sup> Parkinsonismus <sup>6</sup> Dyskineze <sup>6</sup>	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí <sup>11</sup> Dystonie (včetně okulogyrické krize) <sup>11</sup> Tardivní dyskineze <sup>11</sup> Amnézie <sup>9</sup> Dysartrie Koktavost <sup>11</sup> Syndrom neklidných nohou	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) <sup>12</sup> Příznaky z vysazení <sup>7,12</sup>	
<b>Srdeční poruchy</b>				
		Bradykardie Prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlá smrt (viz bod 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Cévní poruchy</b>				
Ortostatická hypotenze		Venózní tromboembolismus (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4.)		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				
		Epistaxe <sup>9</sup>		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obštipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze <sup>9</sup> Hypersalivace	Pankreatitida	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT,		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo	

	AST) obzvlášť na počátku léčby (viz bod 4.4)		kombinovaného poškození jater) <sup>11</sup>	
--	--	--	--	--



<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>				
	Vyrážka	Fotosenzitivní reakce Alopecie		Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>				
	Artralgie <sup>9</sup>		Rhabdomyolýza <sup>11</sup>	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				
		Inkontinence moči Močová retence Opožděný start Močení <sup>11</sup>		
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím</b>				
				Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>				
	Erektální dysfunkce u mužů Snížené libido u mužů a žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen Gynekomastie/ zvětšení prsou u mužů.	Priapismus <sup>12</sup>	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				
	Astenie Únava Otok Horečka <sup>10</sup>			
<b>Vyšetření</b>				
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu <sup>8</sup>	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy <sup>10</sup> Vysoká hladina Kreatinfosfokinázy <sup>11</sup> Vysoká hladina gamma glutamyltransferázy <sup>10</sup> Vysoká hladina kyseliny močové <sup>10</sup>	Zvýšená hodnota celkového bilirubinu		

<sup>1</sup>Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti bylo pozorováno napříč všemi základními kategoriemi dle BMI (Body Mass Index). Při krátkodobé léčbě (střední hodnota 47 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  velmi časté (22,2 %), zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 15\%$  bylo 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  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  a  $\geq 25\%$  velmi časté (64,4 %, 31,7 % a 12,3 %).

<sup>2</sup>Střední hodnoty zvýšení hodnot lipidů nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) byly vyšší u pacientů bez prokázané poruchy regulace tuků na začátku léčby.

<sup>3</sup>Pozorováno u normálních počátečních hladin nalačno (< 5,17 mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké (≥ 6,2 mmol/l). Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) na vysoké (≥ 6,2 mmol/l) byly velmi časté.

<sup>4</sup>Pozorováno u normálních počátečních hladin glukosy nalačno (< 5,56 mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké (≥ 7 mmol/l). Změny počátečních hodnot glukosy nalačno z hraničních (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) na vysoké (≥ 7 mmol/l) byly velmi časté.

<sup>5</sup>Pozorováno u normálních počátečních hladin 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.

<sup>6</sup>V klinických studiích byl výskyt parkinsonismu a dystonie u pacientů léčených olanzapinem číselně vyšší, ale statisticky se významně 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 pozdní dyskinezi a/nebo další pozdní extrapyramidové příznaky méně často.

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

<sup>8</sup>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.

<sup>9</sup> Nežádoucí účinek zjištěný z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

<sup>10</sup> Odhadnuto z naměřených hodnot z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

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

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

#### Dlouhodobá expozice (nejméně 48 týdnů)

Podíl pacientů, u kterých se projeví nežádoucí, klinicky významné změny přírůstku tělesné hmotnosti, glukosy, celkového/LDL/HDL cholesterolu nebo triglyceridů, se v průběhu času zvyšuje. U dospělých pacientů, kteří dokončili léčbu v délce 9-12 měsíců, se nárůst střední hodnoty glukosy 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 byla pozorována pneumonie, zvýšení tělesné teploty, letargie, erytém, zrakové halucinace a inkontinence moči.

V klinických studiích u pacientů s léky (dopaminovými agonisty) navozenou psychózou související s Parkinsonovou chorobou 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 ( $\geq 10\%$ ) tremoru, sucha v ústech, zvýšené chuti k jídlu a přírůstku hmotnosti. Často byly také hlášeny poruchy řeči. Při léčbě olanzapinem v kombinaci s lithiem nebo divalproexem došlo v akutní fázi léčby (trvajících max. 6 týdnů) ke zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  u 17,4 % pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (trvajících max. 12 měsíců) 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, údaje z klinických studií dospívajících byly porovnány 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 studií u dospívajících pacientů. Zdá se, že se klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti ( $\geq 7\%$ ) 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  $< 1/10$ ).

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b> <i>Velmi časté:</i> přírůstek hmotnosti <sup>13</sup> , zvýšené hladiny triglyceridů <sup>14</sup> , zvýšená chuť k jídlu. <i>Časté:</i> zvýšené hladiny cholesterolu <sup>15</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b> <i>Velmi časté:</i> sedace (včetně: hypersomie, letargie, somnolence).
<b>Gastrointestinální poruchy</b> <i>Časté:</i> sucho v ústech
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b> <i>Velmi časté:</i> zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).
<b>Vyšetření</b> <i>Velmi časté:</i> snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu <sup>16</sup> .

<sup>13</sup>Zvýšení tělesné hmotnosti (kg) při krátkodobé léčbě (průměrně 22 dnů) o  $\geq 7\%$  bylo velmi časté (40,6 %), zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 15\%$  bylo časté (7,1 %) a o  $\geq 25\%$  časté (2,5 %). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) došlo u 89,4 % ke zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$ , u 55,3 % o  $\geq 15\%$  a u 29,1 % o  $\geq 25\%$  oproti počáteční tělesné hmotnosti.

<sup>14</sup>Pozorováno u normálních počátečních hladin 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).

<sup>15</sup>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.

<sup>16</sup>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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

#### **4.9 Předávkování**

##### Projevy a symptomy:

Mezi velmi časté příznaky předávkování (incidence >10 %) patří tachykardie, agitovanost/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové symptomy a nižší stupeň vědomí pohybující se mezi sedací a kómatem. Další zdravotně významné důsledky předávkování zahrnují delirium, křeče, kóma, možný neuroleptický maligní syndrom, útlum dýchání, aspiraci, hypertenzi nebo hypotenzi, srdeční arytmie (< 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 přibližně 2 g olanzapinu per os.

##### Léčba

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum. Vyvolání zvracení se nedoporučuje. 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 až 60 %.

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

## **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, se širokým farmakologickým profilem zahrnujícím řadu receptorových systémů.

V preklinických studiích olanzapin vykazoval afinitu k řadě receptorů (Ki <100 nM) pro serotonin 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinergní muskarinové receptory (m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>), alfa<sub>1</sub> adrenergní a histaminové H<sub>1</sub> receptory. Behaviorální studie olanzapinu na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na 5HT, dopaminové a cholinergní receptory, které je v souladu s profilem vazby na receptory. Olanzapin vykazoval *in vitro* větší afinitu k serotoninovým 5HT<sub>2</sub> receptorům než k dopaminovým D<sub>2</sub> receptorům a v *in vivo* modelech vyšší 5HT<sub>2</sub> aktivitu než aktivitu D<sub>2</sub>. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou únikovou odpověď (conditioned avoidance response) v testu ukazujícím na antipsychotickou aktivitu v dávkách nižších než jsou dávky, které vyvolávají katalepsii, což je účinek ukazující na motorické nežádoucí účinky. Na rozdíl od některých typických antipsychotik olanzapin zvyšuje odpověď v "anxiolytickém testu".

Ve studii účinku jednorázové dávky (10 mg) s využitím pozitronové emisní tomografie (PET) u zdravých dobrovolníků obsazoval olanzapin více 5HT<sub>2A</sub> receptory než dopaminové D<sub>2</sub> receptory. Navíc zobrazovací studie s využitím SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) odhalila, že obsazenost D<sub>2</sub> receptorů ve striatu 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 placebem 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 vyšší zlepšení jak u negativních, tak i pozitivních symptomů.

V mezinárodní dvojité zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, shizoafektivními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí hodnota na Montgomeryho-Asbergově stupnici měření deprese 16,6) prokázala prospektivní sekundární analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významně zlepšení ( $p=0,001$ ) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární afektivní 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 symptomatice 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 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 afektivní poruchy statisticky významně vyšší účinnost. Olanzapin také vykázal ve srovnání s placebem statisticky významnou výhodu v prevenci recidivy jak mánie, 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, nebyl olanzapin v primárním kritériu účinnosti spočívajícím v recidivě bipolární afektivní poruchy statisticky horší než lithium (olanzapin 30,0 %, lithium 38,3 %;  $p=0,055$ ).

V 18-měsíční studii s kombinovanou léčbou 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 lepší než léčba samotným lithiem nebo valproátem pokud jde o prodloužení doby do recidivy bipolární afektivní poruchy definované podle syndromových (diagnostických) kritérií.

### Pediatrická populace

Kontrolovaná data u dospívajících (ve věku od 13 do 17 let) jsou omezeny na krátkodobé studie u schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), které se týkají méně než 200 dospívajících. Olanzapin se používal ve flexibilní dávce začínající na 2,5 mg a stoupající až do 20 mg/den. Během léčby olanzapinem dospívající přibývali na váze statisticky významně více než dospělí. Rozsah změn hladin celkového cholesterolu nalačno, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byl 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. Absorpce není jídlem ovlivněna. Absolutní perorální biologická dostupnost vztažená k intravenóznímu podání nebyla stanovena.

### Distribuce v organismu

Při plazmatické koncentraci 7 až 1000 ng/ml se olanzapin váže přibližně z 93 % na plazmatické bílkoviny, především na albumin a kyselý  $\alpha$ 1-glykoprotein.

### Biotransformace

Olanzapin je metabolizován v játrech cestou konjugace a oxidace. Hlavní metabolit v cirkulaci je 10-N-glukuronid, který neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Cytochromy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 přispívají k tvorbě N-desmethyl- a 2-hydroxymethylmetabolitů; oba ve studiích na zvířatech *in*

*vivo* vykazují významně nižší farmakologickou aktivitu než olanzapin. Převážná část farmakologické aktivity je způsobena mateřskou látkou, olanzapinem.

#### Eliminace

Po perorálním podání se střední hodnoty poločasu eliminace olanzapinu u zdravých jedinců lišily podle věku a pohlaví.

U zdravých starších jedinců (65 let a více) byla střední hodnota poločasu eliminace v porovnání se zdravými jedinci mladšími 65 let prodloužena (51,8 h versus 33,8 h), přičemž clearance byla snížena (17,5 versus 18,2 l/h). Farmakokinetická variabilita pozorovaná u starších jedinců je v mezích variability u mladších jedinců. U 44 schizofrenických pacientů starších 65 let nebylo dávkování 5 až 20 mg/den spojeno se zvláštním profilem nežádoucích příhod.

U žen oproti mužům byly střední hodnoty poločasu eliminace poněkud prodlouženy (36,7 versus 32,3 h), přičemž clearance byla snížena (18,9 versus 27,3 l/h). Přesto však olanzapin vykázal (5-20 mg) u žen (n=467) i mužů (n=869) srovnatelný bezpečnostní profil.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min) ve srovnání se zdravými subjekty nebyl ve středních hodnotách poločasu eliminace (37,7 versus 32,4 h) nebo clearance (21,2 versus 25,0 l/h) žádný významný rozdíl. Studie hmotové bilance 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 (klasifikace Childs Pugh A (n = 5) a B (n = 1)) prokázala malý vliv na farmakokinetiku perorálně podávaného olanzapinu (jednotlivá dávka 2,5 – 7,5 mg): Subjekty s lehkou až středně těžkou dysfunkcí 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

U nekuřáků oproti kuřákům (ženy i muži) byl průměrný poločas vylučování prodloužen (38,6 versus 30,4 h) a clearance snížena (18,6 versus 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 v porovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci malá.

Klinická studie provedená u bělochů, Japonců a Číňanů žádné rozdíly ve farmakokinetice u těchto tří skupin nezjistila.

#### 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 u hlodavců byly charakteristické pro silné neuroleptické sloučeniny: hypoaktivita, kóma, tremor, klonické křeče, slinění a zpomalení nárůstu hmotnosti. Medián letálních dávek byl přibližně 210 mg/kg (myši) a 175 mg/kg (potkani). Psi snášeli jednorázovou perorální dávku 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Mezi klinické příznaky patřil útlum, ataxie, tremor, zrychlený

puls, namáhavé dýchání, mióza a anorexie. U opic vyvolaly jednorázové perorální dávky až do 100 mg/kg vyčerpanost a vyšší dávky poruchu vědomí.

#### Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích, které trvaly u myši až 3 měsíce a u potkanů a psů až 1 rok, byly hlavními účinky útlum CNS, anticholinergní účinky a periferní hematologické poruchy. Na útlum 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 pozorovány účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů; cytotoxický účinek na kostní dřeň však prokázán nebyl. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [plocha pod křivkou - AUC] je 12 až 15krát vyšší než expozice člověka při dávce 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cypenií nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

#### Reprodukční toxicita

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

#### Mutagenita

Olanzapin nebyl mutagenní ani klastogenní v žádném ze standardních testů, které zahrnovaly bakteriální testy mutagenity a *in vitro* a *in vivo* testy na savcích.

#### Karcinogenita

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tablety*

Laktóza (jako monohydrát laktózy)

Hyprolóza

Krospovidon

Mikrokrytalická celulóza

Magnesium-stearát

#### *Potah tablety*

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

HDPE lahvička:

Doba použitelnosti po prvním otevření: 6 měsíců

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po prvním otevření HDPE lahvičky:  
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Potahované tablety jsou baleny do Al/Al blistrů a vloženy do krabičky, nebo jsou baleny do HDPE lahvičky s vysoušedlem ve víčku.

Velikosti balení:

Blistr: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100, 500 potahovaných tablet

Lahvička: 50, 100, 250, 500 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

68/194/08-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 4. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 1. 2016

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 5. 2020