

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OLPINAT 5 mg  
OLPINAT 10 mg  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*OLPINAT 5 mg*: Jedna potahovaná tableta obsahuje olanzapinum 5 mg.  
*OLPINAT 10 mg*: Jedna potahovaná tableta obsahuje olanzapinum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

*OLPINAT 5 mg*: Jedna potahovaná tableta obsahuje 159,9 mg laktosy a 0,0384 mg sójového lecithinu.  
*OLPINAT 10 mg*: Jedna potahovaná tableta obsahuje 319,8 mg laktosy a 0,0768 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

*5 mg*: Bílé kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru 7,9 – 8,1 mm.  
*10 mg*: Bílé kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru 9,9 – 10,1 mm.

### 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 vykázali zlepšení.

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

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### 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 afektivní poruchy: Doporučená počáteční dávka je 10 mg/den. U pacientů, kteří byli v manické epizodě léčeni olanzapinem, pokračujte v terapii pro prevenci recidivy 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 afektivní 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. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

### Speciální populace

#### Starší pacienti

U pacientů nad 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

U těchto pacientů je třeba zvážit nižší počáteční dávku (5 mg). V případě středně těžké jaterní insuficience (cirhóza, Child-Pugh třída A nebo B) by počáteční dávka měla být 5 mg a zvyšována by měla být opatrně.

#### Kuřáci

Ve srovnání s kuřáky není třeba nekuřákům běžně upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí. Kouření může indukovat metabolismus olanzapinu. Doporučuje se klinické monitorování a v nezbytných případech lze zvážit zvýšení dávky olanzapinu (viz bod 4.5).

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, který může zpomalovat metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek, i když je indikováno, by mělo být u takovýchto pacientů prováděno opatrně (viz body 4.5 a 5.2).

#### Pediatrická populace

Olanzapin se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. V krátkodobých studiích u dospívajících pacientů byla zaznamenána vyšší míra nárůstu hmotnosti a změn lipidů a prolaktinu v porovnání se studiiemi u dospělých pacientů (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

#### Způsob podání

Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Pacienti mají tablety polknout vcelku a zapít je vodou.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, soju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Pacienti se známým rizikem glaukomu s uzavřeným 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 by měl být pacient pod pečlivou kontrolou.

#### Psychózy a poruchy chování souvisejících s demencí

Olanzapin se nedoporučuje k použití u pacientů s psychózou a poruchami chování souvisejícími s demencí z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. V placebem kontrolovaných klinických 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, s nebo bez aspirace) 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 ischemická ataka), 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 četností než u placeba, zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatologie a halucinací (viz také bod 4.8) 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) a 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 nestabilita (nepravidelný pulz anebo 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 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 pokyny antipsychotické léčby je doporučeno příslušné klinické sledování, např. měření hladiny glukosy v krvi na začátku léčby, 12 týdnů po zahájení léčby olanzapinem, a poté jednou ročně. U pacientů léčených jakýmkoli antipsychotickými léky, včetně přípravku OLPINAT, 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 sledováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukosy. Pravidelně by měla být kontrolována tělesná hmotnost, např. na začátku léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení léčby olanzapinem, a poté 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 by měly být zvládnuty podle klinické potřeby, obzvláště u pacientů s dyslipidemií a u pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj poruch lipidů. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými léky, včetně přípravku OLPINAT, by v souladu s používanými pokyny antipsychotické léčby měly být pravidelně kontrolovány hladiny lipidů, např. na začátku léčby, 12 týdnů po zahájení léčby olanzapinem, a poté jednou za 5 let.

### Anticholinergní aktivita

Ačkoli *in vitro* vykazuje olanzapin anticholinergní aktivitu, 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 aminotransamináz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poruchy funkce jater, u pacientů se stávajícím onemocněním spojeným s omezenou funkční

rezervou jater a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými léky je třeba opatrnosti a následného 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, útlumem kostní dřeně způsobeným souběžným onemocněním, radiační terapií nebo chemoterapií a u pacientů s hypereozinofilií nebo s myeloproliferativní chorobou. Neutropenie byla často hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (viz bod 4.8).

### Přerušeni léčby

Při náhlém přerušení 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 dbát zvýšené opatrnosti, je-li olanzapin předepisován s léčivými přípravky 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 nervový systém je třeba opatrnosti při současném užívání s jinými centrálně působícími léčivými přípravky 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 jsou vystaveni faktorům, které mohou snižovat práh pro vznik křečí. 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 s olanzapinem byla vzácně u starších pacientů pozorována posturální hypotenze. U pacientů nad 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. Studie provedené 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).

#### Laktosa

Potahované tablety přípravku OLPINAT obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli používat.

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

Studie interakcí 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, ovlivnit farmakokinetiku olanzapinu.

#### 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. 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 nekuřaček a 108% u mužů kuřáků. 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 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 současné medikace olanzapinem nutná úprava dávkování valproátu.

#### 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 se

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 by měly být poučeny, aby lékaře informovaly o tom, že otěhotněly nebo že otěhotnění plánují během léčby olanzapinem. Avšak kvůli nedostatku zkušeností by olanzapin měl být v těhotenství podáván pouze tehdy, když 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 by novorozenci měli 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 % z dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg). Pacientkám by mělo být doporučeno, aby během užívání olanzapinu nekojily.

#### Fertilita

Vliv na fertilitu není znám (předklinické údaje viz bod 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 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, glukosy 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 aminotransamináz (viz bod 4.4), vyrážka, astenie, únava, horečka, artralgie, zvýšení alkalické fosfatázy, vysoká hladina gama-glutaryltransferázy, vysoká hladina kyseliny močové, vysoká hladina kreatin-fosfokinázy a otok.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka uvádí seznam nežádoucích účinků a laboratorních nálezů zjištěných ze spontánních hlášení a v klinických studiích. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Uvedené četnosti výskytu jsou definovány takto:

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).

|   |   |
|---|---|
| <b>Třídy orgánových systémů</b>                   | Skupiny podle frekvence   |
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>        |   |
| Časté:  | Eozinofilie<br>Leukopenie <sup>10</sup><br>Neutropenie <sup>10</sup>  |
| Vzácné:   | Trombocytopenie <sup>11</sup>   |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                 |   |
| Méně časté:                                       | Hypersenzitivita <sup>11</sup>  |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>               |   |
| Velmi časté:                                      | Přibývání na váze <sup>1</sup>  |
| Časté:  | Zvýšené hladiny cholesterolu <sup>2, 3</sup><br>Zvýšené hladiny glukosy <sup>4</sup><br>Zvýšené hladiny triglyceridů <sup>2, 5</sup><br>Glykosurie<br>Zvýšená chuť k jídlu  |
| Méně časté:                                       | Rozvoj nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) <sup>11</sup>  |
| Vzácné:   | Hypotermie <sup>12</sup>  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                  |   |
| Velmi časté:                                      | Ospalost  |
| Časté:  | Závratě<br>Akatie <sup>6</sup><br>Parkinsonismus <sup>6</sup><br>Dyskineze <sup>6</sup>   |
| Méně časté:                                       | Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí <sup>11</sup><br>Dystonie (včetně okulogyrické krize) <sup>11</sup><br>Tardivní dyskineze <sup>11</sup><br>Amnézie <sup>9</sup><br>Dysartrie<br>Syndrom neklidných nohou |
| Vzácné:   | Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) <sup>12</sup><br>Příznaky z vysazení <sup>7, 12</sup>   |
| <b>Srdeční poruchy</b>                            |   |
| Méně časté:                                       | Bradykardie<br>Proloužení QTc intervalu (viz bod 4.4)   |
| Vzácné:   | Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlé úmrtí (viz bod 4.4) <sup>11</sup>  |
| <b>Cévní poruchy</b>                              |   |
| Velmi časté:                                      | Ortostatická hypotenze <sup>10</sup>  |
| Méně časté:                                       | Tromboembolismus<br>(včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)  |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> |   |
| Méně časté:                                       | Krvácení z nosu <sup>9</sup>  |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                 |   |
| Časté:  | Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně zácpy a sucha v ústech  |
| Méně časté:                                       | Distenze břicha <sup>9</sup>  |
| Vzácné:   | Pankreatitida <sup>11</sup>   |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>             |   |
| Časté:  | Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)  |
| Vzácné:   | Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater) <sup>11</sup>   |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>               |   |
| Časté:  | Vyrážka   |
| Méně časté:                                       | Fotosenzitivní reakce   |

|   |   |
|---|---|
|   | Alopecie  |
| Není známo:   | Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with and systemic symptoms, DRESS)  |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>               |   |
| Časté:  | Artralgie <sup>9</sup>  |
| Vzácné:   | Rhabdomyolýza   |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                                     |   |
| Méně časté:   | Močová inkontence, retence moči, opoždění začátku močení <sup>11</sup>  |
| <b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím</b> |   |
| Není známo:   | Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)   |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                               |   |
| Časté:  | Erektivní dysfunkce u mužů<br>Snížené libido u mužů a žen   |
| Méně časté:   | Amenorea<br>Zvětšení prsů<br>Galaktorea u žen<br>Gynekomastie/zvětšení prsů u mužů  |
| Vzácné:   | Priapismus <sup>12</sup>  |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>                          |   |
| Časté:  | Astenie<br>Únava<br>Otok<br>Pyrexie <sup>10</sup>   |
| <b>Vyšetření</b>  |   |
| Velmi časté:  | Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu <sup>8</sup>   |
| Časté:  | Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy <sup>10</sup><br>Vysoká hladina kreatinfosfokinázy <sup>11</sup><br>Vysoká hladina gama-glutamyltransferázy <sup>10</sup><br>Vysoká hladina kyseliny močové <sup>10</sup> |
| Méně časté:   | Zvýšená hodnoty celkového bilirubinu  |

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

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

<sup>3</sup>Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ( $< 5,17$  mmol/l), které vzrostly 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.

<sup>4</sup>Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ( $< 5,56$  mmol/l), které vzrostly na vysoké ( $\geq 7$  mmol/l). Změny počátečních hodnot glukosy nalačno z hraničních ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) na vysoké ( $\geq 7$  mmol/l) byly velmi časté.

<sup>5</sup>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.

<sup>6</sup>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.

<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>Hodnoceno dle naměřených hodnot v klinických studiích v integrované databázi olanzapinu.

<sup>11</sup>Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních hlášení po uvedení na trh s četností odhadnutou s využitím integrované databáze olanzapinu.

<sup>12</sup>Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních hlášení po uvedení na trh s četností odhadnutou na horním limitu 95% intervalu spolehlivosti s využitím integrované databáze olanzapinu.

#### Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

Podíl pacientů, u kterých se projeví nežádoucí účinky - klinicky významné změny v nárůstu tělesné hmotnosti, glukosy, celkového/LDL/HDL cholesterolu nebo triglyceridů - se v průběhu času zvýšil. U dospělých pacientů, kteří dokončili léčbu v délce 9-12 měsíců, se stupeň nárůstu průměrné hladiny 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 účinků ve srovnání s placebem (viz také 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 četností než u placebo zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatologie a halucinace.

V jedné klinické studii u pacientů v manické fázi bipolární afektivní 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 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  $\geq 7\%$  u 17,4 % pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (trvajících max. 12 měsíců) pro prevenci recidivy u pacientů s bipolární afektivní poruchou byla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  u 39,9 % pacientů.

#### Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících do 18 let. Ačkoli nebyly provedeny žádné 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 u dospívajících pacientů (ve věku 13-17 let) oproti dospělým pacientům, nebo nežádoucí účinky identifikované pouze v průběhu krátkodobých klinických hodnocení u dospívajících pacientů. Zdá se, že klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti ( $\geq 7\%$ ) 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 četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny dle klesající závažnosti. Četnosti jsou uvedeny následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

| <b>Třídy orgánových systémů</b>     | Skupiny podle frekvence  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b> |  |
| Velmi časté:                        | Přibývání na váze <sup>13</sup> , zvýšené hladiny triglyceridů <sup>14</sup> , zvýšená chuť k jídlu. |
| Časté:                              | Zvýšené hladiny cholesterolu <sup>15</sup>   |
| <b>Poruchy nervového systému</b>    |  |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Velmi časté:                          | Sedace (včetně hypersomnie, letargie, ospalosti)   |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>     |  |
| Časté:                                | Sucho v ústech   |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b> |  |
| Velmi časté:                          | Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4)   |
| <b>Vícenásobná vyšetření</b>          |  |
| Velmi časté:                          | Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GGT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu <sup>16</sup> . |

<sup>13</sup>Po 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 tělesné hmotnosti o  $\geq 25\%$  bylo časté (2,5 %). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) došlo k nárůstu tělesné hmotnosti u 89,4 % dospívajících o  $\geq 7\%$ , u 55,3 % o  $\geq 15\%$  a u 29,1 % o  $\geq 25\%$  oproti počáteční tělesné hmotnosti..

<sup>14</sup>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).

<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

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### Známky a příznaky

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

Další zdravotně významné důsledky předávkování zahrnují delirium, křeče, koma, 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 také bylo popsáno přežití po akutním předávkování dávkou přibližně 2 g olanzapinu perorálně.

### Léčba předávkování

Pro olanzapin 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 třeba 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 by měl být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a měly by 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, antimaničká a náladu stabilizující látka, která vykazuje široké farmakologické působení na řadu receptorových systémů.

V preklinických studiích vykázal 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  $m_1$ - $m_5$ ;  $\alpha_1$  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 větší  $5HT_2$  než  $D_2$  aktivitu na *in vivo* modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A 10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motorické funkce. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhybavou odpověď, což naznačuje antipsychotickou aktivitu, v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, účinek naznačující motorické nežádoucí účinky. Na rozdíl od jiných antipsychotik olanzapin zesiluje odpověď v "anxiolytickém testu".

Ve studii účinku jednorázové dávky (10 mg) s využitím pozitronové emisní tomografie (PET) u zdravých dobrovolníků obsazoval olanzapin více  $5HT_{2A}$  receptory než dopaminové  $D_2$  receptory. Navíc SPECT zobrazovací studie 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 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 větší zlepšení jak u negativních, tak i pozitivních symptomů.

V mezinárodní dvojité zaslepené srovnávací studii zahrnující 1 481 pacientů se schizofrenií, schizoafektivními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asbergově škále měření deprese) prokázala prospektivní sekundární 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 afektivní poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a heminatium-valproát (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 kombinované léčby 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 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 afektivní poruchy statisticky noninferiorní vůči lithiu (olanzapin 30,0 %, lithium 38,3 %;  $p=0,055$ ).

V 18měsíční 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 superiorní vůči léčbě samotným lithiem nebo valproátem v prodloužení doby do recidivy bipolární afektivní poruchy definované podle syndromových (diagnostických) kritérií.

#### Pediatrická populace

Olanzapin nebyl u pediatrické populace hodnocen. Kontrolované údaje o účinnosti u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezeny na krátkodobé studie u schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární afektivní 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 celkového cholesterolu nalačno, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Kontrolované údaje o přetrvávání účinku či dlouhodobé bezpečnosti nejsou k dispozici (viz body 4.4 a 4.8). Informace o dlouhodobé bezpečnosti jsou primárně omezeny na nekontrolované údaje z otevřených 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 vztahena k intravenóznímu podání nebyla stanovena.

#### Distribuce

Při plazmatické koncentraci 7 až 1 000 ng/ml se olanzapin váže přibližně z 93 % na plazmatické bílkoviny. Olanzapin se váže především na albumín a kyselý  $\alpha_1$ -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 (65 let a více) byl průměrný poločas vylučování prodloužený v porovnání 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 variability u mladších jedinců. U schizofrenických pacientů nad 65 let nebylo dávkování od 5 do 20 mg/den spojeno s žádným zvláštním profilem nežádoucích příhod.

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 však olanzapin (5-20 mg) vykazuje srovnatelný bezpečnostní profil u žen ( $n=467$ ) jako u mužů ( $n=869$ ).

#### Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin u pacientů (creatininová clearance  $< 10$  ml/min) ve srovnání se zdravými nezpůsobovala významný rozdíl průměrného 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 mírnou poruchou funkce jater byl průměrný poločas vylučování (39,3 h) prodloužen a clearance (18 l/h) snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (48,8 h a 14,1 l/h, v tomto pořadí).

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. Avšak závažnost vlivu věku, pohlaví a kouření na clearance a poločas vylučování olanzapinu je malý v porovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci.

Klinická studie s bělochy, Japonci a Číňany nepopisuje žádné rozdíly farmakokinetických parametrů mezi těmito třemi populacemi.

#### Pediatrická populace

Dospívající (od 13 do 17 let věku): Farmakokinetika olanzapinu je podobná u dospívajících i dospělých. V klinických studiích 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 pozorované u dospívajících.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Akutní toxicita (po jednorázovém podání)

Příznaky toxicity po perorálním podání hlodavcům byly charakteristické silnými neuroleptickými složkami: hypoaktivita, kóma, třes, klonické křeče, slinění a zpomalení nárůstu hmotnosti. Střední letální dávky byly přibližně 210 mg/kg (myši) a 175 mg/kg (potkaní). Psi tolerovali jednorázovou perorální dávku do 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Klinické příznaky zahrnovaly útlum, ataxii, třes, zrychlený pulz, namáhavé dýchání, miózu a anorexii. 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, byly převládající 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 ovarii 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; nebyl však nalezen žádný důkaz cytotoxického účinku na kostní dřeň. U několika psů, kterým bylo podáváno 8 nebo 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12 až 15krát vyšší než dostává člověk při dávce 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 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**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Povidon

Krospovidon

Kopovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Oxid titaničitý (E171)

Polyvinylalkohol

Mastek

Xanthanová klovatina

Sójový lecithin

### **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.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC-Al blistry, papírová krabička.

28, 30, 42, 49 nebo 56 potahovaných tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłow 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Polsko

tel.: (+48 22) 679 51 35

fax: (+48 22) 678 92 87

e-mail: vipharm@vipharm.com.pl

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

68/257/10-C  
68/258/10-C

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

24.3.2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 10. 2017