Sp. zn. sukls169567/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OLPINAT 5 mg potahované tablety
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 metabolizmus (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 studiemi 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 jakýmikoli 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 jakýmikoliv 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, obzvlášť 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).

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

QT interval
V klinických studiích bylo u pacientů léčených olanzapinem klinicky významné prodloužení QTc intervalu (korekce QT podle Fridericii [QTcF] ≥500 millisekund [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, obzvlášť u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnesémií.

Tromboembolismus
Časová souvislost léčby olanzapinem a žilního tromboembolismu byla hlášena méně často (≥ 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 antagonista, 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 dyskinezí. Přesto riziko pozdní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá, a proto u pacienta léčeného olanzapinem se symptomy pozdní dyskineze by se mělo zvážit snížení dávky anebo přerušení podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo objevit po přerušení léčby.

Posturální hypotenze
V klinických studiích 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 metabolizmus 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 metabolizmus 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 metabolizmu 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 podávaný 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 ≥ 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 asymtpomatické 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 (≥ 1/10),
časté (≥ 1/100 až < 1/10),
méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100),
vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000),
velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

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

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

[3]Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno (< 5,17 mmol/l), které vzrostly 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.

[4]Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno (< 5,56 mmol/l), které vzrostly 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.

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

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

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

[8]V klinických hodnoceních trvajících až 12 týdnů překročily plazmatické koncentrace prolaktinu horní

hranici normálního rozmezí u přibližně 30 % pacientů léčených olanzapinem s normální počáteční hladinou prolaktinu. U většiny těchto pacientů bylo zvýšení obvykle mírné a zůstalo pod dvojnásobkem horní hranice normálního rozmezí.
[9]Nežádoucí účinek zjištěný z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.
[10]Hodnoceno dle naměřených hodnot v klinických studiích v integrované databázi olanzapinu.
[11]Nežádoucí účinek zjištěný ze spontánních hlášení po uvedení na trh s četností odhadnutou s využitím integrované databáze olanzapinu.
[12] 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 projevily 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 placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symtpomatologie 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 (≥ 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 (trvající max. 6 týdnů) ke zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % u 17,4 % pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (trvající max. 12 měsíců) pro prevenci recidivy u pacientů s bipolární afektivní poruchou byla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti o ≥ 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 (≥ 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10).

Třídy orgánových systémů	Skupiny podle frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Přibývání na váze[13], zvýšené hladiny triglyceridů[14], zvýšená chuť k jídlu.
Časté:	Zvýšené hladiny cholesterolu[15]
Poruchy nervového systému	

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

[13]Po krátkodobé léčbě (medián trvání 22 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti (kg) o ≥ 7 % velmi časté (40,6 %), zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 15 % bylo časté (7,1 %) a zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 25 % bylo časté (2,5 %). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) došlo k nárůstu tělesné hmotnosti u 89,4 % dospívajících o ≥ 7 %, u 55,3 % o ≥ 15 % a u 29,1 % o ≥ 25% oproti počáteční tělesné hmotnosti..
[14]Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno (< 1,016 mmol/l), které vzrostly na vysoké (≥ 1,467 mmol/l) a změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot (≥ 1,016 mmol/l - < 1,467 mmol/l) na vysoké (≥ 1,467 mmol/l).
[15]Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno, kdy došlo ke zvýšení hladin z normálních (< 4,39 mmol/l) na vysoké (≥ 5,17 mmol/l), byly pozorovány často. Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/l) na vysoké (≥ 5,17 mmol/l) byly velmi časté.
[16]Zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu bylo hlášeno u 47,4% dospívajících pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky a příznaky
Mezi velmi časté příznaky (výskyt > 10 %) předávkování patří tachykardie, neklid/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové příznaky a snížený stupeň vědomí pohybující 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 β sympatomimetika, protože stimulace β adrenergních 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, antimanická a náladu stabilizující látka, která vykazuje široké farmakologické působení na řadu receptorových systémů.

V preklinických studiích vykázal olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů (Ki; <100 nM) - pro serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, cholinergní muskarinové receptory m_1-m_5; α_1 adrenergní a histaminové H_1 receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na 5HT, dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší *in vitro* afinitu k serotoninovým $5HT_2$ receptorům než k dopaminovým D_2 a 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 vyhýbavou 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 dvojitě 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 heminatrium-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 placeba, prokázal olanzapin vůči placebu 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 vztažena 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 α_1-glykoprotein.

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

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

U zdravých starších jedinců (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 dospívajích 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 dospívajích.

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 (potkani). 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 myší 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 ovarií 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 myší 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 podávaný 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, 35, 42, 49, 56 nebo 70 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. Radziwiłłów 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

Datum první registrace: 24. 3. 2010
Datum prodloužení registrace: 20. 2. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 10. 2026