

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olanzapin Actavis 5 mg tablety dispergovatelné v ústech  
Olanzapin Actavis 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### 5 mg

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje olanzapinum 5 mg.  
Pomocná látka se známým účinkem:  
Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 2,8 mg aspartamu (E 951).

#### 10 mg

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje olanzapinum 10 mg.  
Pomocná látka se známým účinkem:  
Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 5,6 mg aspartamu (E 951).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

#### *Olanzapin Actavis 5 mg:*

Kulaté, bikonvexní, žluté tablety, průměr 6 mm a označené „O“ na jedné straně, rychle dispergovatelný přípravek, který je možno vložit přímo do úst nebo rozpustit ve vodě či jiném vhodném nápoji.

#### *Olanzapin Actavis 10 mg:*

Kulaté, bikonvexní, žluté tablety, průměr 8 mm a označené „O1“ na jedné straně, rychle dispergovatelný přípravek, který je možno vložit přímo do úst nebo rozpustit ve vodě či jiném vhodném nápoji.

### 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 odpověděli zlepšením.

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

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

##### *Prevence recidivy bipolární poruchy*

Doporučená počáteční dávka je 10 mg/den. U pacientů, kteří byli v manické epizodě léčeni olanzapinem, je při prevenci recidivy třeba pokračovat v terapii stejnou dávkou. Pokud se objeví nová manická, smíšená nebo depresivní epizoda, léčba olanzapinem má 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 se doporučuje jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a obvykle nemá být prováděno 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.

Tablety olanzapinu dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní potahovaným tabletám s olanzapinem. Mají obdobnou míru a rozsah absorpce. Dávkování a frekvence podání jsou stejné jako u potahovaných tablet s olanzapinem. Tablety dispergovatelné v ústech se mohou používat jako alternativa potahovaných tablet s olanzapinem.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Není běžně nutná nižší počáteční dávka (5 mg/den), ale má být zvážena v odůvodněných klinických případech (viz bod 4.4).

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

U těchto pacientů je vhodné zvážit nižší počáteční dávku (5 mg). V případě středně závažného poškození jater (cirhóza, Child-Pugh třída A nebo B) má být počáteční dávka 5 mg a má být zvyšována opatrně.

#### *Kuřáci*

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí. Metabolismus olanzapinu může být kouřením indukován. Doporučuje se klinické monitorování, a pokud je to nezbytné, dávka olanzapinu může být zvýšena (viz bod 4.5).

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, který může zpomalovat metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřáci) se má zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek, i když je indikované, má být opatrné.

Jestliže je pokládáno za nezbytné zvýšení dávky o 2,5 mg, je třeba užít jiné lékové formy olanzapinu

(viz body 4.5 a 5.2).

#### Pediatrická populace

Podávání olanzapinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u dospívajících byly hlášeny ve srovnání se studiiemi u dospělých vyšší hodnoty přibývání na váze a hladin lipidů a prolaktinu (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

#### Způsob podání

Tabletu dispergovatelnou v ústech je třeba vložit do úst, kde se slinami rychle rozpustí a dá se snadno spolknout. Vyjmutí neporušené tablety z úst je obtížné. Vzhledem k tomu, že tablety dispergovatelné v ústech jsou křehké, je třeba, aby byly užity ihned po vyjmutí z blistru. Rovněž je možné tabletu bezprostředně před užitím rozpustit ve sklenici vody nebo jiném vhodném nápoji (pomarančový nebo jablečný džus nebo mléko). Tablety dispergovatelné v ústech se nemají brát do vlhkých rukou, protože se mohou rozpadnout.

### **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.

#### Psychóza a/nebo poruchy chování související s demencí

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

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí příhody (např. iktus, tranzitorní ischemické ataka), včetně úmrtí. U pacientů léčených olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3 % oproti 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 léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

### Parkinsonova choroba

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

### Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. V souvislosti s olanzapinem byly rovněž vzácně hlášeny případy označené jako NMS. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a autonomní nestabilita (nepravidelný puls 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 a projevy naznačující 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 komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech tomu předcházelo zvýšení tělesné hmotnosti, což mohlo být predispozičním faktorem. V souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby je doporučeno příslušné klinické monitorování, např. měření hladiny glukózy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Olanzapin Actavis, mají být sledovány známky a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu mají být pravidelně monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně má být kontrolována tělesná hmotnost, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každé tři měsíce.

### Změny hladin lipidů

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

### Anticholinergní aktivita

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

### Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poruchy funkce jater, s anamnézou onemocnění spojených s omezenou funkční rezervou jater a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba postupovat opatrně a pacienta dále sledovat. 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 léčivé přípravky 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 často hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (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 významných rozdílů v průvodních srdečních příhodách ve srovnání s placebem. Přesto je třeba zvýšené opatrnosti, je-li olanzapin předepisován s léčivým přípravkem prodlužujícím QTc interval, obzvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnesémií.

#### Tromboembolismus

Případy časové souvislosti mezi léčbou olanzapinem a výskytem žilního tromboembolismu byly hlášeny méně často ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ). Kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolismu a léčbou olanzapinem nebyl stanoven. Avšak vzhledem k tomu, že u pacientů se schizofrenií jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, je třeba, aby byly tyto rizikové faktory, např. imobilizace pacientů, rozpoznány a následně by mají být uplatněna preventivní opatření.

#### Obecná CNS aktivita

Vzhledem k primárnímu účinku olanzapinu na centrální nervovou soustavu 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 se má používat s opatrností u pacientů se záchvaty v anamnéze, anebo u těch, kteří mají pro záchvaty dispozice. U pacientů léčených olanzapinem byly záchvaty 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 u pacienta léčeného olanzapinem s příznaky nebo projevy tardivní dyskineze má být zváženo snížení dávky anebo ukončení podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo dokonce objevit až po ukončení léčby.

#### Posturální hypotenze

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

#### Náhlá srdeční smrt

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

#### Pediatrická populace

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

Pomocná látka:

#### Aspartam (E 951)

Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolyzy je fenylalanin. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

Lahvička s tabletami obsahuje vysoušedlo, které se nesmí polykat.

### **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 isoenzymem CYP1A2, mohou látky, které specificky tento isoenzym 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

Bylo prokázáno, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54 % u žen nekuřáček a 77 % u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou (AUC) koncentrace léčiva bylo 52 % u žen nekuřáček 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 se má 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 isoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Nepředpokládají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují *in vivo* studie, které neprokázaly inhibici metabolismu těchto 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 by při zahájení přídatné medikace olanzapinem byla nutná úprava dávkování.

#### Obecná aktivita CNS

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

Současné užívání olanzapinu a léčivých přípravků pro léčbu Parkinsonovy choroby není doporučeno u pacientů s Parkinsonovou chorobou a demencí (viz bod 4.4).

#### QTc interval

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

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Neexistují žádné přiměřené a dobře vedené studie u těhotných žen. Pacientky mají být poučené, aby lékař informovaly o těhotenství anebo plánovaném těhotenství během užívání olanzapinu. Avšak kvůli nedostatku zkušeností se olanzapin v těhotenství má podávat pouze tehdy, když jeho přínos vyváží potenciální riziko pro plod.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně přípravku Olanzapin Actavis), 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 být novorozenci 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). Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

#### Fertilita

Účinky na fertilitu nejsou známy (pro 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 mají 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 byly ospalost, přibývání na váze, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholesterolu, glukózy a triglyceridů (viz bod 4.4), glykosurie, zvýšená chuť k jídlu, závratě, akatizie, parkinsonismus, leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4), dyskineze, ortostatická hypotenze, anticholinergní účinky, přechodné asymptomatické zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4), vyrážka, astenie, únava, horečka, artralgie, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, gama-glutamyltransferázy, kyseliny močové a kreatinfosfokinázy a otok.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				
	Eozinofilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Trombocytopenie <sup>11</sup>	
<b>Poruchy imunitního systému</b>				
		Hypersenzitivita I 1		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				
Přibývání na váze <sup>1</sup>	Zvýšené hladiny cholesterolu <sup>2,3</sup> Zvýšené hladiny glukózy <sup>4</sup> Zvýšené hladiny triglyceridů <sup>2,5</sup> Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) <sup>11</sup>	Hypotermie <sup>12</sup>	
<b>Poruchy nervového systému</b>				



Ospalost	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 Koktání <sup>11</sup> Syndrom neklidných nohou <sup>11</sup>	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)	
<b>Cévní poruchy</b>				
Ortostatická hypotenze <sup>10</sup>		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 obstipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze <sup>9</sup> Hypersalivace <sup>11</sup>	Pankreatitida <sup>11</sup>	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo 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 Retence moči Opožděný začátek 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>				
	Erektivní dysfunkce u mužů Snížení libida u mužů a žen	Amenorea Zvětšení prsů Galaktorea u žen Gynekomastie/zvětšení prsů 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 gama-glutamyltransferázy <sup>10</sup> Vysoká hladina kyseliny močové <sup>10</sup>	Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu		

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

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

<sup>4</sup> Pozorováno pro normální počáteční hladiny glukózy nalačno ( $< 5,56$  mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké ( $\geq 7$  mmol/l). Změny počátečních hodnot glukózy 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 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 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> 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.

#### Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

#### Další informace týkající se specifických populací

V klinických studiích u starších pacientů s demencí byla léčba olanzapinem spojena s vyšší incidencí úmrtí a cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (viz bod 4.4). Velmi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním olanzapinu u této skupiny pacientů byly abnormální chůze a pády.

Často byly pozorované pneumonie, zvýšení tělesné teploty, letargie, erytém, zrakové halucinace a inkontinence moči.

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

V jedné klinické studii u pacientů v manické fázi bipolární poruchy měla léčba valproátem v kombinaci s olanzapinem za následek 4,1% incidenci neutropenie; potenciálně přispívajícím faktorem 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 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 mladších 18 let. Ačkoli nebyly provedeny studie navržené pro porovnání dospívajících a dospělých pacientů, data z klinických hodnocení dospívajících byla srovnána s údaji získanými ze studií u dospělých.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené s vyšší četností výskytu u dospívajících pacientů (ve věku 13-17 let) oproti dospělým pacientům, nebo nežádoucí účinky identifikované pouze v průběhu krátkodobých klinických hodnocení u dospívajících pacientů. U klinicky významného zvýšení tělesné hmotnosti ( $\geq 7\%$ ) se zdá, že se ve srovnání s dospělou populací se srovnatelnou expozicí 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. Četnosti výskytu jsou definovány následovně: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b> <i>Velmi časté:</i> přibývání na váze <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 (zahrnující: hypersomnie, letargii, ospalost).
<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> Při krátkodobé léčbě (medián trvání 22 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti (kg) o  $\geq 7\%$  velmi časté (40,6 %), zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 15\%$  bylo časté (7,1 %) a zvýšení o  $\geq 25\%$  bylo časté (2,5 %). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) došlo k nárůstu tělesné hmotnosti u 89,4 % o  $\geq 7\%$ , u 55,3 % o  $\geq 15\%$  a u 29,1 % o  $\geq 25\%$  oproti počáteční tělesné hmotnosti.

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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.

<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 předávkování (výskyt > 10 %) patří tachykardie, agitovanost/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové symptomy a nižší stupeň vědomí mezi sedací a komatem.

Další medicínsky významné důsledky předávkování jsou delirium, křeče, koma, možný neuroleptický maligní syndrom, útlum dýchání, aspirace, hypertenze nebo hypotenze, srdeční arytmie (< 2 % případů předávkování) a zástava dýchání a srdeční činnosti. Smrtelné případy se vyskytly už po akutním předávkování dávkou 450 mg, ale rovněž bylo popsáno přežití po akutním předávkování dávkou 2 gramy perorálního olanzapinu.

### Léčba

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

Podle klinického stavu je třeba zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí jako je léčba hypotenze, oběhového zhroucení a podpora funkce dýchání. Nesmí se použít 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 zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny

ATC kód: N05A H03

#### Farmakodynamické účinky

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

V předklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ( $K_i$ ;  $< 100$  nM) pro serotonin  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ , dopamin  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; cholinergní muskarinové receptory  $M1 - M5$ ,  $\alpha 1$ -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 *in vitro* větší afinitu k serotoninovým  $5HT_2$  receptorům než k dopaminovým  $D_2$  a vyšší  $5HT_2$  než  $D_2$  aktivitu na *in vivo* modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mesolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhubou odpověď, což naznačuje antipsychotickou aktivitu v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, 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) u zdravých dobrovolníků pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) obsazoval olanzapin více  $5HT_{2A}$  receptory než dopaminové  $D_2$  receptory. Navíc zobrazovací studie pomocí jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) odhalila, že obsazenost  $D_2$  receptorů u pacientů se schizofrenií 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, kterých se zúčastnilo více než 2 900 pacientů se schizofrenií 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, shizoafektivními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí průměrná hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále 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 poruchy vykázal olanzapin vyšší účinnost než placebo a heminatium – valproát (divalproex) z hlediska snížení manických symptomů za 3 týdny. Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k většímu snížení 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 placebo na primárním výsledném parametru recidivy bipolární poruchy statisticky významnou superioritu. Olanzapin také vykázal ve srovnání s placebem statisticky významnou výhodu z hlediska prevence 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, byl olanzapin v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky noninferiorní vůči lithiu (olanzapin 30,0 %, lithium 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

V 18měsíční studii s 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 v porovnání s léčbou samotným lithiem nebo valproátem z hlediska prodloužení doby do recidivy bipolární poruchy definované podle (diagnostických) kritérií na základě syndromů.

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

V ústech dispergovatelné tablety s olanzapinem jsou bioekvivalentní potahovaným tabletám s olanzapinem. Mají obdobnou míru a rozsah absorpce. V ústech dispergovatelné tablety s olanzapinem se mohou používat jako alternativa potahovaných tablet s olanzapinem.

### Absorpce

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

### Distribuce

Při plazmatické koncentraci 7 až 1 000 ng/ml se olanzapin váže přibližně z 93 % na plazmatické bílkoviny, především na albumin a kyselý  $\alpha$ 1-glykoprotein.

### Biotransformace

Olanzapin se metabolizuje v játrech cestou konjugace a oxidace. Hlavní metabolit v oběhu je 10-N-glukuronid, který neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Cytochromy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 přispívají k tvorbě N-desmethyl a 2-hydroxymethyl metabolitů, vykazujících ve studiích na zvířatech významně nižší in vivo farmakologickou aktivitu než olanzapin. 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 pod 65 let (51,8 hod. oproti 33,8 hod.) a clearance byla snížena (17,5 l/hod. oproti 18,2 l/hod.). Farmakokinetická variabilita pozorovaná u starších jedinců je v mezích variability u normálních

jedinců. U 44 pacientů se schizofrenií starších 65 let nebyl při dávkách 5 - 20 mg/den pozorován zvláštní profil nežádoucích účinků.

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

#### Porucha funkce ledvin

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

#### Porucha funkce jater

Malá studie vlivu poruchy funkce jater u 6 subjektů s klinicky významnou cirhózou (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 kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný eliminační poločas prodloužen (48,8 hod. oproti 39,3 hod.) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (14,1 l/hod. a 18,0 l/hod.).

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

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 však malý v porovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci.

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

#### Pediatrická populace

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

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

#### *Akutní toxicita (po jednorázové dávce)*

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



### *Toxicita po opakovaném podávání*

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

### *Hematologická toxicita*

U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele včetně na dávce závislého poklesu počtu leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu leukocytů v krvi u potkanů; naproti tomu nebyl prokázán cytotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým byl podáván olanzapin v dávce 8 nebo 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než u člověka 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 teratogenní účinky. U samců potkanů sedace ovlivnila páření. Cykly říje byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je trojnásobek 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 neprojevil jako mutagenní nebo klastogenní v žádném ze standardních testů, které zahrnovaly bakteriální testy mutagenity a *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**

magnesium-stearát  
methionin  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
částečně substituovaná hyprolosa  
krospovidon  
aspartam (E951)  
mikrokrystalická celulóza  
guar galaktomanan  
těžký zásaditý uhličitan hořečnatý  
pomorančové aroma

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

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

##### *Blistr*

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

##### *Lahvička*

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

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

Blistr (Al/Al) s prothrávací fólií.

Jednodávkový (Al/Al) blistr se slupovací fólií.

Lahvička (HDPE) s vysoušedlem (silikagel) uzavřená zapečetěným uzávěrem z LDPE.

Velikost balení

Blistry s prothrávací fólií: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70 a 100 tablet dispergovatelných v ústech

Blistry se slupovací fólií: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70, 96 a 100 tablet dispergovatelných v ústech

Lahvička: 30 a 100 tablet dispergovatelných v ústech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

### **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

Olanzapin Actavis 5 mg: 68/400/08-C

Olanzapin Actavis 10 mg: 68/401/08-C

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

Datum první registrace: 17.9.2008

Datum prodloužení registrace: 24.10.2013

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

25. 8. 2023