

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 5 mg nebo 10 mg olanzapinu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 1,975 mg nebo 3,950 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety dispergovatelné v ústech

*Olanzapin Viatris 5 mg*

Světle žlutá až žlutá, jednobarevná až mramorovaná, kulatá, plochá tableta se zkosenými hranami a vyraženým M na jedné straně a OE1 na druhé straně.

*Olanzapin Viatris 10 mg*

Světle žlutá až žlutá, jednobarevná až mramorovaná, kulatá, plochá tableta se zkosenými hranami a vyraženým M na jedné straně a OE2 na druhé straně.

### 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 kombinaci (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 třeba pokračovat kvůli prevenci recidivy v terapii 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 se doporučuje jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla objevit v intervalech kratších než 24 hodin.

### *Starší pacienti*

U pacientů starších 65 let není běžně nutná nižší počáteční dávka (5 mg/den), ale měla by 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) by počáteční dávka měla být 5 mg a zvyšována by měla být jen opatrně.

### *Kuřáci*

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí. Metabolismus olanzapinu může být indukován kouřením. Doporučuje se klinické sledování, a v případě potřeby může být zváženo zvýšení dávek olanzapinu (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, by u takových pacientů mělo být opatrné.

Jestliže je pokládáno za nezbytné zvýšení dávky o 2,5 mg, je třeba užít potahované tablety (viz body 4.5 a 5.2).

### *Pediatrická populace*

Podávání olanzapinu dětem a dospívajícím do 18 let věku se nedoporučuje vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. V krátkodobých studiích u dospívajících byl v

porovnání se studiemi dospělých zaznamenán významnější výskyt přírůstku hmotnosti a změn hladin lipidů a prolaktinu (viz body 4.4, 4.8, 5.1, a 5.2).

### **Způsob podání**

Olanzapin může být podáván bez ohledu na příjem jídla, protože jeho absorpce není ovlivňována potravou. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Tablety přípravku Olanzapin Viatris jsou křehké, takže byste s nimi měl(a) zacházet opatrně. Nedotýkejte se tablety mokřýma rukama, protože by se mohly rozpadnout. U perforovaných blistrů uchopte blistr za okraje a opatrně oddělte jeden dílek od zbytku blistru jemným odtržením v místě perforace. Opatrně sloupněte zadní fólii. U neperforovaných blistrů dejte pozor, abyste neodlepil(a) fólii i ze sousedících dílků. Poté jemně vytlačte tabletu ven.

V ústech dispergovatelnou tabletu přípravku Olanzapin Viatris je třeba vložit do úst, kde se slinami rychle rozpustí a dá se snadno spolknout. Vyjmutí nepoškozené tablety z úst je obtížné. Tablety jsou křehké a měly by se proto užít ihned po vyjmutí z blistru. Rovněž je možné tabletu bezprostředně před užitím rozpustit ve sklenici vody nebo jiném vhodném nápoji (pomerančový nebo jablečný džus, mléko nebo káva).

Tablety dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní standardním 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.

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V průběhu antipsychotické léčby, může zlepšení klinického stavu pacienta trvat několik dní až několik týdnů. Pacienti by měli být během tohoto období pečlivě sledováni.

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

Olanzapin není doporučen pro použití u pacientů s psychózou a/nebo poruchou 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 souvisejících s demencí byl u pacientů léčených olanzapinem zaznamenán dvojnásobný výskyt 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 při léčbě psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou chorobou se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí než u placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatologie a halucinací (viz též bod 4.8) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnížší 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 spojovaný 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 puls anebo tlak krve, tachykardie, pocení a srdeční arytmie). Další příznaky můžou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta vyskytnou takové příznaky nebo v případě nevysvětlitelné vysoké horečky bez dalších klinických známek NMS musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

#### Hyperglykémie a diabetes

Méně často byly hlášeny hyperglykémie a/nebo exacerpace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo 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, například formou měření hladiny glukózy před léčbou, 12 týdnů po začátku léčby a pak pravidelně 1x ročně.

U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně těch přípravků, které obsahují olanzapin, 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 monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně by měla být kontrolována tělesná hmotnost, tj. před léčbou a 4, 8 a 12 týdnů po zahájení léčby a dále vždy 1x za 3 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 by měly 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 těch přípravků, které obsahují olanzapin, by v souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby měly být pravidelně kontrolovány hladiny lipidů, tj. před léčbou, 12 týdnů po zahájení léčby a dále vždy 1x za pět let.

#### Anticholinergní aktivita

Ačkoliv byla *in vitro* prokázána anticholinergní aktivita olanzapinu, 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 počáteční léčbě, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT a AST). U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST, u pacientů se známkami a příznaky poruchy funkce jater, u pacientů s anamnézou onemocnění spojeného se sníženou jaterní rezervou a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. U pacientů s diagnostikovanou hepatitidou (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo smíšeného jaterního poškození) je nutné 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 běžně hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (viz bod 4.8).

#### Přerušení léčby

Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly vzácně ( $\geq 0,01$  % and  $< 0,1$  %) 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 Fridericia [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 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 případy žilního tromboembolizmu byly hlášeny méně často ( $\geq 0,1$  % a  $< 1$  %). Kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolizmu a léčbou olanzapinem nebyl stanoven. Avšak protože u pacientů se schizofrenií léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory žilního tromboembolizmu, je nutné všechny možné rizikové faktory žilního tromboembolizmu, např. imobilizaci pacientů, předem identifikovat a vykonat preventivní opatření.

#### Obecná CNS aktivita

Vzhledem k primárnímu účinku olanzapinu na centrální nervovou soustavu je třeba opatrnosti při současném užívání s jinými centrálně působícími léky či alkoholem. Protože olanzapin působí *in vitro* jako dopaminový antagonist, může působit proti účinku přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

### Křeče

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

### Tardivní dyskineze

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

### Posturální hypotenze

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

### Náhlá srdeční smrt

Během postmarketingových sledování olanzapine byly u pacientů léčených olanzapinem hlášeny případy náhlé srdeční smrti. V retrospektivní observační kohortové studii bylo předpokládané riziko náhlé srdeční smrti u pacientů léčených olanzapinem přibližně 2x vyšší než u pacientů neužívajících antipsychotika. Ve studii bylo riziko spojené s olanzapinem srovnatelné s rizikem pro jiná atypická antipsychotika zahrnutá v souhrnné analýze.

### 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).

### Pomocné látky

Olanzapin Viatris obsahuje aspartam, který je zdrojem fenylalaninu. Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolyzy je fenylalanin.

Může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Olanzapin Viatris obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### Možnosti ovlivnění účinku olanzapinu

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

### Indukce CYP1A2

Kouření a karbamazepin mohou indukovat metabolismus olanzapinu, což může vést ke snížení koncentrace olanzapinu. Bylo pozorováno zanedbatelné, případně jen mírné zvýšení clearance

olanzapinu. I když je klinický dopad pravděpodobně minimální, doporučuje se klinické monitorování a v nezbytných případech je možné zvážit zvýšení dávek olanzapinu (viz bod 4.2).

#### Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace olanzapinu fluvoxaminem bylo 54 % u žen nekuřáček a 77 % u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčivé látky (AUC) bylo 52 % u žen a 108 % u mužů. 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 léčivých přípravků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin *in vitro* neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i *in vivo* studie, které neprokázaly inhibici metabolismu následujících léčivých látek: tricyklická antidepresiva (reprezentující převážně CYP2D6 cestu metabolisme), warfarin (CYP2C9), theofylin (CYP1A2) nebo diazepam (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

Terapeutické monitorování plazmatických hladin valproátu neukázalo, že by při zahájení případné medikace olanzapinem byla nutná úprava dávkování.

#### Obečná 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 by měly být poučené, aby lékaře informovaly o těhotenství anebo plánovaném těhotenství během užívání olanzapinu. Avšak kvůli nedostatku zkušeností by se olanzapin měl v těhotenství podávat pouze tehdy, když jeho přínos vyváží potenciální riziko 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). Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

#### Fertilita

Účinky na fertilitu nejsou známy (viz bod 5.3 pro preklinické údaje).

### 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 byla 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, bolest kloubů, zvýšení alkalické fosfatázy, vysoké hladiny gamaglutamyltransferázy, vysoké hladiny kyseliny močové, vysoké hladiny kreatininfosfokinázy a otoky.

#### *Tabulkový přehled 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. Klasifikace četnosti výskytu je uvedena následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Velmi časté                                | Časté                                                                | Méně časté | Vzácné                        | Není známo |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> |                                                                      |            |                               |            |
|                                            | Eozinofilie<br>Leukopenie <sup>10</sup><br>Neutropenie <sup>10</sup> |            | Trombocytopenie <sup>11</sup> |            |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>          |                                                                      |            |                               |            |

|                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                   |                   |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                   |                                                                                                                                                                          | Hypersenzitivita <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                   |                   |
| <b>Velmi časté</b>                                | <b>Časté</b>                                                                                                                                                             | <b>Méně časté</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Vzácné</b>                                                                                     | <b>Není známo</b> |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>               |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                   |                   |
| Přibývání na váze <sup>1</sup>                    | Zvýšené hladiny cholesterolu <sup>2,3</sup><br>Zvýšené hladiny glukózy <sup>4</sup><br>Zvýšené hladiny triglyceridů <sup>2,5</sup><br>Glykosurie<br>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<br>Akatie <sup>6</sup><br>Parkinsonismus <sup>6</sup><br>Dyskineze <sup>6</sup>                                                                                  | 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>Koktání <sup>11</sup><br>Syndrom neklidných nohou <sup>11</sup> | Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) <sup>12</sup><br>Příznaky z vysazení <sup>7, 12</sup> |                   |
| <b>Srdeční poruchy</b>                            |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                   |                   |
|                                                   |                                                                                                                                                                          | Bradykardie<br>Prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                               | Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlá smrt (viz bod 4.4) <sup>11</sup>                       |                   |
| <b>Cévní poruchy</b>                              |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                   |                   |
| Ortostatická hypotenze <sup>10</sup>              |                                                                                                                                                                          | Tromboembolismus (včetně plicní 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 suchá ústní sliznice                                                                                           | Abdominální distenze <sup>9</sup> , hypersekrece slin <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                                                                  | Pankreatitida <sup>11</sup>                                                                       |                   |

| Velmi časté                                                               | Časté                                                                                                                  | Méně časté                                                                           | Vzácné                                                                                                  | Není známo                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <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>                                      |                                                                                                                        |                                                                                      |                                                                                                         |                                                             |
|                                                                           | Kožní vyrážka                                                                                                          | Fotosenzitivní reakce<br>Alopecie                                                    |                                                                                                         | Reakce na lék s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS ) |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>               |                                                                                                                        |                                                                                      |                                                                                                         |                                                             |
|                                                                           | Artralgie <sup>9</sup>                                                                                                 |                                                                                      | Rabdomyolýza <sup>11</sup>                                                                              |                                                             |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                                     |                                                                                                                        |                                                                                      |                                                                                                         |                                                             |
|                                                                           |                                                                                                                        | Močová inkontinence, Retence moči<br>Potíže se zahájením močení <sup>11</sup>        |                                                                                                         |                                                             |
| <b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním 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<br>Pokles libida u mužů a žen                                                               | Amenorea<br>Zvětšení prsou<br>Galektorea u žen<br>Gynekomastie/zvětšení prsou u mužů | Priapismus <sup>12</sup>                                                                                |                                                             |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>                          |                                                                                                                        |                                                                                      |                                                                                                         |                                                             |
|                                                                           | Astenie<br>Únava<br>Otok<br>Pyrexie <sup>10</sup>                                                                      |                                                                                      |                                                                                                         |                                                             |

| Velmi časté                                         | Časté                                                                                                                                                                                                        | Méně časté                           | Vzácné | Není známo |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|------------|
| <b>Vyšetření</b>                                    |                                                                                                                                                                                                              |                                      |        |            |
| Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu <sup>8</sup> | Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy <sup>10</sup><br>Vysoká hladina kreatinfosfokinázy <sup>11</sup><br>Vysoká hladina gamaglutamyltransferázy <sup>10</sup><br>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). Po krátkodobé léčbě (medián trvání 47 dní) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  velmi časté (22,2 %), o  $\geq 15\%$  časté (4,2 %) a o  $\geq 25\%$  bylo méně časté (0,8%). Při dlouhodobém užívání (alespoň 48 týdnů) bylo u pacientů zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$ ,  $\geq 25\%$  velmi časté (vyskytlo se ve 64,4 %, 31,7 % a 12,3 % případů).

<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 titrovaných 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 studiích trvajících až 12 týdnů překročily plazmatické hladiny prolaktinu horní hranici normálního rozmezí u cca 30 % pacientů s normálními základními hladinami prolaktinu léčených olanzapinem. U většiny pacientů bylo toto zvýšení obvykle jen mírné a udrželo se pod dvojnásobkem horní hranice normy.

<sup>9</sup>Nežádoucí účinek identifikovaný z klinických studií v Integrované Databázi Olanzapinu.

<sup>10</sup>Na základě posouzení naměřených hodnot z klinických studií v Integrované Databázi Olanzapinu.

<sup>11</sup>Nežádoucí účinek identifikovaný ze spontánních post-marketingových hlášení s četností stanovenou za využití Integrované Databáze Olanzapinu.

<sup>12</sup>Nežádoucí účinek identifikovaný ze spontánních post-marketingových hlášení s četností odhadovanou 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 také 4.4). Velmi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním olanzapinu u této skupiny pacientů byly abnormální chůze a pády. Často byly pozorovány pneumonie, zvýšení tělesné teploty, letargie, erythém, zrakové halucinace a inkontinence moči.

V klinických studiích u pacientů s Parkinsonovou chorobou a 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 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 (trvající max. 6 týdnů) ke zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7$  % u 17,4 % pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (až 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 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. Zdá se, že se klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti ( $\geq 7$  %) ve srovnání s dospělou populací s podobnou 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. Frekvence výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

**Poruchy metabolismu a výživy**

*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>

**Poruchy nervového systému**

*Velmi časté:* Sedace (zahrnující: hypersomnie, letargie, ospalost).

**Gastrointestinální poruchy**

*Časté:* Sucho v ústech

**Poruchy jater a žlučových cest**

*Velmi časté:* Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).

**Vyšetření**

*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 dní) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7$  % velmi časté (40,6 %), o  $\geq 15$  % časté (7,1 %) a o  $\geq 25$  % časté (2,5 %). Při dlouhodobém užívání (alespoň 24 týdnů) došlo u 89,4 % pacientů ke zvýšení hmotnosti o  $\geq 7$  %, u 55,3 % o  $\geq 15$  % a u 29,1 % o  $\geq 25$  %.

<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*****Příznaky a projevy***

Mezi velmi časté projevy 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 perorální dávkou přibližně 2g 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: antipsychotika, 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  $M_1$ - $M_5$ ,  $\alpha_1$ -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 *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. Elektrofyzilogické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mesolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhýbavou odpověď, což naznačuje antipsychotickou aktivitu, v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, účinek ukazující na motorické nežádoucí účinky. Na rozdíl od některých jiných 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 SPECT (jednofotonová emisní tomografie) 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 a bezpečnost

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 placebo, 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 o 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 v celkovém cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byla u dospívajících větší než u dospělých. Neexistují žádná kontrolovaná data o udržovací léčbě či o dlouhodobé bezpečnosti (viz body 4.4 a 4.8). Informace o dlouhodobé bezpečnosti je primárně omezena na open - label nekontrolovaná data.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Tablety dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní potahovaným tabletám s olanzapinem. Mají obdobnou míru a rozsah absorpce. Tablety dispergovatelné v ústech 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*

Olanzapin se z 93 % váže na plazmatické proteiny v rámci rozmezí koncentrací od 7 do přibližně 1000 ng/ml. Olanzapin se váže zejména na albumin a  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein.

### *Biotransformace*

Olanzapin se metabolizuje v játrech cestou konjugace a oxidace. Hlavní metabolit v oběhu je 10-N- glukuronid, který neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Enzymy cytochromu P450 CYP1A2 a 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 terminální poločas eliminace olanzapinu u zdravých jedinců liší v závislosti na pohlaví a věku.

U zdravých starších jedinců (65 let a více) byl průměrný poločas vylučování prodloužen v porovnání se zdravými jedinci pod 65 let (51,8 hod. oproti 33,8 hod.) a clearance byla snížena (17,5 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 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*

Snížená 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 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 nekuřáků oproti kuřákům (muži i ženy) byl průměrný eliminační poločas prodloužen (38,6 hod. oproti 30,4 hod.) a clearance snížena (18,6 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 až 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 ovarií 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 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinem [AUC] je 12-15krát vyšší než ta které je vystaven 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 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**

Mannitol  
Mikrokrystalická celulóza  
Guarová guma  
Krospovidon  
Magnesium-stearát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Aspartam (E951)  
Natrium-lauryl-sulfát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

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

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvičky s polypropylenovým uzávěrem s bezpečnostním těsněním a absorpční vatou a vysoušedlem (silikagel).

7, 10, 14, 28, 30, 56, 98, 100, 250, 500 tablet.

OPA/Al/PVC blistry: Zastudena laminované blistry tvořené OPA/Al/PVC na jedné straně a hliníkovou laminovanou fólií na druhé straně (papír/polyester/Al/tepelně nanášený lak).

7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98, 100 tablet.

(7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98, 100) x1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Do 31. 12. 2024

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irsko

Od 1. 1. 2025

Viatriis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
Dublin, Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Olanzapin Viatriis 5 mg tablety dispergovatelné v ústech: 68/568/12-C  
Olanzapin Viatriis 10 mg tablety dispergovatelné v ústech: 68/569/12-C

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

Datum první registrace: 26. 9. 2012  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. 5. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 8. 2024