

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Olanzapin Viatrix 5 mg orodispergovateľné tablety  
Olanzapin Viatrix 10 mg orodispergovateľné tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna orodispergovateľná tableta Olanzapinu Viatrix 5 mg obsahuje 5 mg olanzapínu.  
Jedna orodispergovateľná tableta Olanzapinu Viatrix 10 mg obsahuje 10 mg olanzapínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 5 mg orodispergovateľná tableta obsahuje 1,975 mg aspartámu.

Jedna 10 mg orodispergovateľná tableta obsahuje 3,950 mg aspartámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta

Olanzapin Viatrix 5 mg: svetložlté až žlté, jednofarebné až škvrnité, okrúhle, ploché tablety so skosenou hranou s vyrazeným „M“ na jednej strane a „OE1“ na druhej strane.

Olanzapin Viatrix 10 mg: svetložlté až žlté, jednofarebné až škvrnité, okrúhle, ploché tablety so skosenou hranou s vyrazeným „M“ na jednej strane a „OE2“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Dospelí

Olanzapín je indikovaný na liečbu schizofrénie.

Olanzapín je účinný pri udržaní klinického zlepšenia počas pokračujúcej terapie u pacientov, ktorí na začiatku liečby odpovedali zlepšením.

Olanzapín je indikovaný na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód.

Olanzapín je indikovaný na prevenciu rekurencie u pacientov s bipolárnou poruchou, u ktorých liečba manickej epizódy olanzapínom bola účinná (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí

Schizofrénia: odporúčaná začiatočná dávka olanzapínu je 10 mg/deň.

Manická epizóda: začiatočná dávka je 15 mg v jednej dávke denne v monoterapii alebo 10 mg denne pri kombinovanej terapii (pozri časť 5.1).

Prevenia rekurencie bipolárnej poruchy: odporúčaná začiatková dávka je 10 mg/deň. U pacientov, ktorí boli v manickej epizóde liečení olanzapínom, pokračujte v liečbe na prevenciu rekurencie rovnakou dávkou. Pokiaľ sa objaví nová manická, zmiešaná alebo depresívna epizóda, liečba olanzapínom má pokračovať (s optimalizáciou dávky podľa potreby) s prídavnou liečbou príznakov poruchy nálady podľa klinickej indikácie.

V priebehu liečby schizofrénie, manických epizód a prevencie rekurencie bipolárnej poruchy môže byť denné dávkovanie následne prispôsobované na základe individuálneho klinického stavu v rozmedzí 5-20 mg/deň. Zvýšenie na vyššiu ako odporúčanú začiatkovú dávku sa odporúča len po náležitom opätovnom klinickom zhodnutí a spravidla nemá nastať v intervaloch kratších ako 24 hodín.

#### Starší ľudia

Podanie nižšej začiatkovej dávky (5 mg/deň) nie je zvyčajne indikované, avšak má sa zvážiť u pacientov vo veku 65 rokov a viac, ak to ich klinický stav vyžaduje (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

U týchto pacientov sa má zvážiť nižšia začiatková dávka (5 mg). V prípade ľahkej poruchy funkcie pečene (cirhóza, Childova-Pughova trieda A alebo B) má byť začiatková dávka 5 mg a zvyšovať sa má len s opatnosťou.

#### Fajčiari

Nefajčiarom, v porovnaní s fajčiarmi, nie je zvyčajne potrebné upravovať začiatkovú dávku a dávkovacie rozpätie. Metabolizmus olanzapínu sa môže fajčením indukovať. Odporúča sa klinické sledovanie a ak je to potrebné, zvážiť zvýšenie dávky olanzapínu (pozri časť 4.5).

V prítomnosti viac ako jedného faktora, ktorý môže spomaľovať metabolizmus (ženské pohlavie, vyšší vek, nefajčiar) sa má zvážiť zníženie začiatkovej dávky. Zvyšovanie dávky u týchto pacientov, ak je indikované, má byť opatrné.

V prípadoch, kedy je zvýšenie dávky o 2,5 mg považované za nevyhnutné, sa majú použiť filmom obalené tablety s obsahom olanzapínu (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### Pediatrická populácia

Olanzapín sa neodporúča používať u detí a dospelých vo veku do 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. V krátkodobých štúdiách u dospelých pacientov bol v porovnaní so štúdiami s dospelými pacientmi zaznamenaný výskyt vyššieho stupňa prírastku hmotnosti, zmien lipidov a prolaktínu (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

#### Spôsob podávania

Olanzapín môže byť podávaný bez ohľadu na jedlo, pretože absorpcia nie je ovplyvňovaná potravou. Pri vysadzovaní olanzapínu sa má zvážiť postupné znižovanie dávky.

Olanzapin Viatris orodispergovateľné tablety sa ľahko lámu, preto je potrebné zaobchádzať s nimi opatrne. Nedotýkajte sa tabliet vlhkými rukami, pretože tablety sa môžu zlomiť. Pri perforovaných blistroch uchopte blistrový strip za okraje a oddel'te jednu bunku od zvyšku blistra jemným odtrhnutím pozdĺž perforácie okolo nej. Opatrne odlúpnite kryciu vrstvu. Pri neperforovaných blistroch si dajte pozor, aby sa neodlúpila krycia vrstva susednej tablety. Potom jemne tabletu vytlačte von.

Olanzapin Viatris orodispergovateľná tableta sa má vložiť do úst, kde sa rýchlo rozpustí v slinách, takže sa dá ľahko prehltnúť. Odstrániť túto orodispergovateľnú tabletu z úst bez porušenia je náročné. Keďže je táto orodispergovateľná tableta krehká, musí sa užiť bezprostredne po otvorení blistra. Tiež je možné ju bezprostredne pred užitím rozpustiť v pohári plnom vody alebo iného vhodného nápoja (pomarančového džúsu, jablkového džúsu, mlieka alebo kávy).

Orodispergovateľné tablety olanzapínu sú bioekvivalentné filmom obaleným tabletám olanzapínu, s podobnou rýchlosťou a rozsahom vstrebávania. Dávkovanie a frekvencia podávania sú rovnaké ako pri filmom obalených tabletách olanzapínu. Orodispergovateľné tablety olanzapínu je možné užívať ako náhradu filmom obalených tabliet olanzapínu.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.  
Pacienti so známym rizikom glaukómu s úzkym uhlom.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas antipsychotickej liečby môže trvať niekoľko dní až týždňov, kým dôjde k zlepšeniu klinického stavu pacienta. V tomto období majú byť pacienti starostlivo sledovaní.

#### Psychóza súvisiaca s demenciou a/alebo poruchy správania

Olanzapín sa neodporúča používať u pacientov so psychózou súvisiacou s demenciou a/alebo poruchami správania z dôvodu zvýšenej mortality a rizika cerebrovaskulárnych príhod. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách (trvanie 6-12 týždňov) u starších pacientov (priemerný vek 78 rokov) s psychózou súvisiacou s demenciou a/alebo poruchami správania bol u pacientov liečených olanzapínom 2-násobný nárast incidencie úmrtia v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo (3,5 % vs. 1,5 %, v uvedenom poradí). Vyššia incidencia úmrtia nesúvisela s dávkou olanzapínu (priemerná denná dávka 4,4 mg) alebo s dĺžkou liečby. Rizikové faktory, ktoré sa môžu podieľať na zvýšenej mortalite v tejto skupine pacientov, sú vek nad 65 rokov, dysfágia, sedácia, malnutícia a dehydratácia, pľúcne ochorenia (napr. pneumónia s aspiráciou alebo bez nej) alebo súčasné užívanie benzodiazepínov. Avšak vyššia incidencia úmrtia u pacientov liečených olanzapínom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo nezávisela od týchto rizikových faktorov.

V rovnakých klinických štúdiách boli hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce príhody (CVAE napr. mozgová príhoda, prechodný ischemický záchvat), vrátane úmrtí. U pacientov liečených olanzapínom bol v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo 3-násobný nárast CVAE (1,3 % vs. 0,4 %, v uvedenom poradí). U všetkých pacientov liečených olanzapínom a placebom, u ktorých sa vyskytla cerebrovaskulárna príhoda, boli už predtým prítomné rizikové faktory. Vek > 75 rokov a vaskulárna/zmiešaná demencia boli zistené ako rizikové faktory pre CVAE v súvislosti s liečbou olanzapínom. Účinnosť olanzapínu v týchto štúdiách nebola stanovená.

#### Parkinsonova choroba

Neodporúča sa použitie olanzapínu na liečbu psychózy súvisiacej s podávaním dopamínového agonistu u pacientov s Parkinsonovou chorobou. V klinických štúdiách boli veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placebo zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatológie a halucinácie (pozri časť 4.8), pričom olanzapín nebol v liečení psychotických príznakov účinnejší ako placebo. V týchto štúdiách bolo na začiatku potrebné pacientov stabilizovať na najnižšej účinnej dávke antiparkinsonika (dopamínový agonista) a počas celej zostávajúcej doby štúdie im podávať rovnaké antiparkinsoniká v rovnakých dávkach. Začiatočná dávka olanzapínu bola 2,5 mg/deň a podľa uváženia skúšajúceho lekára bola titrovaná do maximálnej dávky 15 mg/deň.

#### Neuroleptický maligný syndróm (NMS)

NMS je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý súvisí s podávaním antipsychotík. Zriedkavé prípady hlásené ako NMS sa vyskytli aj v súvislosti s olanzapínom. Klinické prejavy NMS sú hyperpyrexia, svalová rigidita, zmenený duševný stav a príznaky autonómnej instability (nepravdivý pulz alebo tlak krvi, tachykardia, potenie a srdcová dysrytmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatínfosfokinázy, myoglobinúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Ak sa u pacienta vyvinú prejavy a príznaky, ktoré naznačujú prítomnosť NMS, alebo ak má vysokú horúčku nevysvetleného pôvodu bez ďalších klinických známk NMS, musia sa vysadiť všetky antipsychotiká vrátane olanzapínu.

### Hyperglykémia a diabetes

Menej často bola hlásená hyperglykémia a/alebo exacerbácia preexistujúceho diabetes mellitus, príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, v niekoľkých prípadoch vedúcou aj k úmrtiam pacientov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch tomu predchádzalo zvýšenie telesnej hmotnosti, čo mohlo byť predispozičným faktorom. Odporúča sa príslušné klinické monitorovanie s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. meranie hladiny krvnej glukózy na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch.

U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane olanzapínu sa majú sledovať prejavy a príznaky hyperglykémie (akými sú napríklad polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom alebo pacienti s rizikovými faktormi pre vývoj diabetu majú byť pravidelne sledovaní kvôli možnému zhoršovaniu sa glukózovej regulácie. Hmotnosť sa má sledovať pravidelne, napr. na začiatku, po 4, 8 a 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každého štvrt' roka.

### Zmeny lipidov

Nežiaduce zmeny hladiny lipidov sa pozorovali u pacientov liečených olanzapínom v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Zmeny lipidov sa majú liečiť tak, ako je to klinicky vhodné, najmä u pacientov s dyslipidémiou a u pacientov s rizikovými faktormi pre vývoj porúch lipidov. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane olanzapínu sa majú pravidelne sledovať hladiny lipidov v súlade so zavedenými smernicami pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku liečby, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

### Anticholinergný účinok

Aj keď olanzapín *in vitro* prejavil anticholinergný účinok, skúsenosti z klinických štúdií odhalili nízky výskyt s tým súvisiacich príhod. Keďže sú však klinické skúsenosti s podávaním olanzapínu pacientom s inými súbežnými ochoreniami obmedzené, pri predpisovaní lieku pacientom s hypertrofiou prostaty alebo paralytickým ileom a podobnými stavmi sa odporúča opatrnosť.

### Funkcia pečene

Často, najmä na začiatku liečby, bolo pozorované prechodné asymptomatické zvýšenie hladiny pečeňových aminotransferáz, ALT (alanínaminotransferáza) a AST (aspartátaminotransferáza). Zvýšená opatrnosť a následné vyšetrenia sú potrebné u pacientov so zvýšenými hodnotami ALT a/alebo AST, u pacientov s prejavmi a príznakmi poruchy funkcie pečene, u pacientov s preexistujúcimi stavmi spojenými s obmedzenou funkčnou rezervou pečene a u pacientov liečených potenciálne hepatotoxickými liekmi. Ak sa u pacientov diagnostikuje hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia pečene), liečba olanzapínom sa musí ukončiť.

### Neutropénia

Opatrnosť je potrebná u pacientov so zníženým počtom leukocytov a/alebo neutrofilov z akéhokoľvek dôvodu, u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu, u pacientov s anamnézou liekmi navodeného útlmu/toxicity kostnej drene alebo útlmom kostnej drene spôsobeným súbežným ochorením, radiačnou terapiou alebo chemoterapiou a u pacientov s hypereozinofíliou alebo s myeloproliferatívnou chorobou. Neutropénia bola často hlásená pri súbežnom užívaní olanzapínu a valproátu (pozri časť 4.8).

### Ukončenie liečby

Pri náhlom ukončení liečby olanzapínom boli zriedkavo ( $\geq 0,01$  % až  $< 0,1$  %) hlásené akútne príznaky ako potenie, nespavosť, tras, úzkosť, nauzea alebo vracanie.

### QT interval

V klinických štúdiách bolo u pacientov liečených olanzapínom klinicky významné predĺženie QTc intervalu (korekcia QT podľa Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  milisekúnd [ms] kedykoľvek po vstupnom vyšetrení u pacientov so vstupnou hodnotou QTcF  $< 500$  ms) menej časté (0,1 % až 1 %), bez signifikantných rozdielov v sprievodných srdcových príhodách v porovnaní s placebom. Potrebná je však opatrnosť, ak sa olanzapín predpisuje s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval,

najmä u starších pacientov, u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, s kongestívnym srdcovým zlyhaním, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

#### Tromboembólia

Časová súvislosť liečby olanzapínom a venózne tromboembólie (VTE) bola hlásená menej často ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ). Kauzálna súvislosť medzi výskytom venózne tromboembólie a liečbou olanzapínom nebola stanovená. Napriek tomu, keďže u pacientov so schizofréniou sú často prítomné získané rizikové faktory venózne tromboembólie, je nutné identifikovať všetky možné rizikové faktory VTE, napr. imobilizácia pacientov, a vykonať preventívne opatrenia.

#### Celková aktivita CNS

Vzhľadom na primárny účinok olanzapínu na CNS je potrebná opatrnosť pri súbežnom užívaní s inými centrálnymi pôsobiacimi liekmi a alkoholom. Pretože *in vitro* vykazuje dopamínový antagonizmus, môže olanzapín antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

#### Záchvaty

Olanzapín sa má používať opatrne u pacientov so záchvatmi v anamnéze alebo u tých, ktorí sú vystavení faktorom, ktoré môžu znižovať prah pre vznik záchvatov. U pacientov liečených olanzapínom boli záchvaty hlásené menej často. Vo väčšine týchto prípadov boli v anamnéze prítomné záchvaty alebo rizikové faktory pre vznik záchvatov.

#### Tardívna dyskinéza

V ročných alebo kratších porovnávacích štúdiách bol olanzapín štatisticky významne menej často spojený so vznikom dyskinézy vyvolanej liečbou. Napriek tomu riziko tardívnej dyskinézy pri dlhodobom užívaní narastá a preto, ak sa u pacienta, ktorý je liečený olanzapínom, objavia prejavy alebo príznaky tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo vysadenie liečby. Tieto prejavy sa môžu prechodne zhoršiť alebo aj objaviť po prerušení liečby.

#### Posturálna hypotenzia

V klinických štúdiách s olanzapínom sa zriedka u starších pacientov pozorovala posturálna hypotenzia. U pacientov starších ako 65 rokov sa odporúča pravidelne merať krvný tlak.

#### Náhla srdcová smrť

V hláseniach po uvedení olanzapínu na trh boli zaznamenané prípady náhlej srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom. V retrospektívnej observačnej kohortovej štúdiu bolo riziko predpokladanej náhlej srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom približne dvojnásobné oproti pacientom, ktorí neužívali antipsychotiká. V danej štúdiu bolo riziko pri použití olanzapínu porovnateľné s rizikom použitia atypických antipsychotík zahrnutých do súhrnnej analýzy.

#### Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospelých. Štúdie s pacientmi vo veku 13-17 rokov preukázali rozličné nežiaduce reakcie, vrátane zvýšenia hmotnosti, zmien metabolických parametrov a zvýšenia hladín prolaktínu (pozri časti 4.8 a 5.1).

#### Pomocné látky

Olanzapín Viatris orodispergovateľné tablety obsahujú aspartám, ktorý je zdrojom fenylalanínu. Keď sa aspartám prijme perorálne, je hydrolyzovaný v gastrointestinálnom trakte. Jeden z hlavných produktov hydrolyzy je fenylalanín. Môže byť škodlivý pre pacientov, ktorí majú fenylketonúriu (skratka PKU z anglického phenylketonuria), zriedkavú genetickú poruchu, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť.

Olanzapín Viatris orodispergovateľné tablety obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej orodispergovateľnej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### Možné interakcie ovplyvňujúce olanzapín

Keďže olanzapín je metabolizovaný izoenzýmom CYP 1A2, látky, ktoré špecificky indukujú alebo inhibujú tento izoenzým, môžu ovplyvniť farmakokinetiku olanzapínu.

### Indukcia CYP 1A2

Fajčenie a karbamazepín môžu indukovať metabolizmus olanzapínu, čo môže viesť ku zníženiu koncentrácií olanzapínu. Pozorovali sa len zanedbateľné, prípadne mierne zvýšené hodnoty klírensu olanzapínu. Klinické dôsledky sú pravdepodobne obmedzené, ale odporúča sa klinické sledovanie a v prípade potreby sa môže zväziť zvýšenie dávky olanzapínu (pozri časť 4.2).

### Inhibícia CYP 1A2

Preukázalo sa, že fluvoxamín, špecifický inhibitor CYP 1A2, významne inhibuje metabolizmus olanzapínu. Priemerné zvýšenie maximálnej koncentrácie  $C_{max}$  olanzapínu fluvoxamínom bolo 54 % u žien nefajčiarok a 77 % u mužov fajčiarov. Priemerné zvýšenie AUC olanzapínu bolo 52 % u žien nefajčiarok a 108 % u mužov fajčiarov. U pacientov užívajúcich fluvoxamín alebo akýkoľvek iný inhibitor CYP 1A2, ako napr. ciprofloxacín, sa má zväziť podanie nižšej začiatkovej dávky olanzapínu. Pri začatí liečby inhibitorom CYP 1A2 sa má zväziť zníženie dávky olanzapínu.

### Zníženie biologickej dostupnosti

Aktívne uhlie znižuje biologickú dostupnosť olanzapínu po perorálnom podaní o 50 až 60 %, preto sa má užívať minimálne 2 hodiny pred alebo po podaní olanzapínu.

Fluoxetín (inhibitor CYP 2D6), jednorazové dávky antacida (s obsahom hliníka, horčíka) alebo cimetidín, nemali signifikantný vplyv na farmakokinetiku olanzapínu.

### Možné ovplyvnenie účinku iných liekov olanzapínom

Olanzapín môže antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

Olanzapín *in vitro* neinhibuje hlavné izoenzýmy CYP 450 (napr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočakávajú sa preto žiadne osobitné interakcie, čo potvrdzujú aj *in vivo* štúdie, ktoré nepreukázali inhibíciu metabolizmu nasledovných liečiv: tricyklických antidepresív (reprezentujúcich prevažne CYP 2D6 cestu metabolizácie), warfarínu (CYP 2C9), teofylínu (CYP 1A2) alebo diazepamu (CYP 3A4 a 2C19).

Olanzapín nevykazoval žiadnu interakciu so súbežne podávaným lítiom alebo biperidénom.

Monitorovanie terapeutických plazmatických hladín valproátu neukázalo, že by pri začatí prídavnej liečby olanzapínom bola požadovaná úprava dávkovania valproátu.

### Celková aktivita CNS

Opatrnosť je potrebná u pacientov požívajúcich alkohol alebo užívajúcich lieky, ktoré môžu spôsobiť depresiu centrálneho nervového systému.

Súbežné užívanie olanzapínu s antiparkinsonikami u pacientov s Parkinsonovou chorobou a demenciou sa neodporúča (pozri časť 4.4).

### QTc interval

Opatrnosť je potrebná, ak sa olanzapín podáva súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. Pacientky je potrebné poučiť o nutnosti informovať svojich lekárov vtedy, ak počas liečby olanzapínom otehotnejú alebo

plánujú otehotnieť. Avšak, vzhľadom na obmedzené skúsenosti u ľudí, sa má olanzapín počas gravidity užívať len vtedy, ak potenciálny prínos liečby prevýši potenciálne riziko pre plod.

Novorodenci vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane olanzapínu) počas tretieho trimestra gravidity matky sú vystavení riziku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramídových príznakov a/alebo príznakov z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé, čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania po pôrode. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

#### Dojčenie

V štúdií u zdravých dojčiacich žien sa olanzapín vylučoval do materského mlieka. Priemerná expozícia dieťaťa (mg/kg) v rovnovážnom stave bola odhadnutá na 1,8 % z dávky olanzapínu podanej matke (mg/kg). Pacientky je potrebné poučiť, aby počas užívania olanzapínu nedojčili.

#### Fertilita

Účinky na fertilitu nie sú známe (pozri časť 5.3 predklinické údaje).

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nakoľko olanzapín môže spôsobiť ospalosť a závraty, pacienti musia byť opatrní pri obsluhu strojov, vrátane vedenia vozidiel.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

#### Dospelí

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (pozorované u  $\geq 1$  % pacientov) spojené s užívaním olanzapínu v klinických štúdiách boli ospalosť, nárast telesnej hmotnosti, eozinofília, zvýšenie hladiny prolaktínu, cholesterolu, glukózy a triglyceridov (pozri časť 4.4), glukozúria, zvýšená chuť do jedla, závrat, akatázia, parkinsonizmus, leukopénia, neutropénia (pozri časť 4.4), dyskinéza, ortostatická hypotenzia, anticholinergné účinky, prechodné asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (pozri časť 4.4), vyrážka, asténia, únava, horúčka, artralgia, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy, vysoká hladina gamaglutamyltransferázy, vysoká hladina kyseliny močovej, vysoká hladina kreatínfosfokinázy a edém.

#### Tabuľka nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie a laboratórne vyšetrenia získané zo spontánnych hlásení a z klinických štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $\leq 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

| Veľmi časté                                | Časté  | Menej časté                    | Zriedkavé                     | Neznáme |
|--|--|--------------------------------|-------------------------------|---------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> |  |                                |                               |         |
|  | Eozinofília<br>Leukopénia <sup>10</sup><br>Neutropénia <sup>10</sup> |                                | Trombocytopénia <sup>11</sup> |         |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>          |  |                                |                               |         |
|  |  | Hypersenzitivita <sup>11</sup> |                               |         |

| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                    |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
| Nárast telesnej hmotnosti <sup>1</sup>                 | Zvýšené hladiny cholesterolu <sup>2,3</sup><br>Zvýšené hladiny glukózy <sup>4</sup><br>Zvýšené hladiny triglyceridov <sup>2,5</sup><br>Glukozúria<br>Zvýšená chuť do jedla | Vývoj alebo zhoršenie diabetes mellitus príležitostne spojené s ketoacidózou alebo kómou, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.4) <sup>11</sup>   | Hypotermia <sup>12</sup>  |  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       |  |  |   |  |
| Somnolencia  | Závraty<br>Akatízia <sup>6</sup><br>Parkinsonizmus <sup>6</sup><br>Dyskinéza <sup>6</sup>  | Záchvaty, pričom najčastejšie bol hlásený ich výskyt alebo rizikové faktory pre ich vznik v anamnéze <sup>11</sup><br>Dystónia (vrátane kruhových pohybov očných gúľ) <sup>11</sup><br>Tardívna dyskinéza <sup>11</sup><br>Amnézia <sup>9</sup><br>Dyzartria<br>Zajakávanie <sup>11</sup><br>Syndróm nepokojných nôh | Neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4) <sup>12</sup><br>Príznaky z vysadenia <sup>7, 12</sup> |  |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               |  |  |   |  |
|  |  | Bradykardia<br>Predĺženie QTc intervalu (pozri časť 4.4)   | Ventrikulárna tachykardia/fibrilácia, náhla smrť (pozri časť 4.4) <sup>11</sup>                       |  |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |  |  |   |  |
| Ortostatická hypotenzia <sup>10</sup>                  |  | Tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbkej venózne trombózy) (pozri časť 4.4)   |   |  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |  |  |   |  |
|  |  | Epistaxa <sup>9</sup>  |   |  |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             |  |  |   |  |
|  | Mierne, prechodné anticholinergné účinky vrátane zápchy a sucha v ústach   | Abdominálna distenzia <sup>9</sup><br>Hypersekrécia slinných žliaz <sup>11</sup>   | Pankreatitída <sup>11</sup>   |  |



| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>                             |   |  |  |  |
|---|---|--|--|--|
|   | Prechodné, asymptomatické zvýšenie pečenej aminotransferáz (ALT, AST), najmä na začiatku liečby (pozri časť 4.4)  |  | Hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia pečene) <sup>11</sup> |  |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |   |  |  |  |
|   | Vyrážka   | Fotosenzitívna reakcia<br>Alopécia   |  | Reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |   |  |  |  |
|   | Artralgia <sup>9</sup>  |  | Rabdomyolýza <sup>11</sup>   |  |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |   |  |  |  |
|   |   | Inkontinencia moču<br>Retencia moču<br>Oneskorené močenie <sup>11</sup>                          |  |  |
| <b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>     |   |  |  |  |
|   |   |  |  | Syndróm z vysadenia lieku u novorodencov (pozri časť 4.6)      |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   |   |  |  |  |
|   | Erektálna dysfunkcia u mužov<br>Znížené libido u mužov a žien   | Amenorea<br>Zväčšenie prsníkov<br>Galaktorea u žien<br>Gynekomastia / zväčšenie prsníkov u mužov | Priapizmus <sup>12</sup>   |  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |   |  |  |  |
|   | Asténia<br>Únava<br>Edém<br>Pyrexia <sup>10</sup>   |  |  |  |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           |   |  |  |  |
| Zvýšené plazmatické hladiny prolaktínu <sup>8</sup>               | Zvýšená hladina alkalického fosfatázy <sup>10</sup><br>Vysoká hladina keratín-fosfokinázy <sup>11</sup><br>Vysoká hladina gama-glutamyltransferázy <sup>10</sup><br>Vysoká hladina kyseliny močovej <sup>10</sup> | Zvýšený celkový bilirubín  |  |  |

<sup>1</sup> Klinicky významný nárast telesnej hmotnosti sa pozoroval vo všetkých kategóriách východiskovej hodnoty indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index - BMI). Po krátkodobej liečbe (medián trvania 47 dní) bol nárast telesnej hmotnosti  $\geq 7\%$  pôvodnej telesnej hmotnosti veľmi častý (22,2 %);  $\geq 15\%$  častý (4,2 %) a  $\geq 25\%$  menej častý (0,8 %). Zvýšenie telesnej hmotnosti o  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  a  $\geq 25\%$  pôvodnej telesnej hmotnosti bolo veľmi časté (64,4 %, 31,7 % a 12,3 %, v uvedenom poradí) u pacientov s dlhodobou expozíciou (minimálne 48 týždňov).

<sup>2</sup> Priemerné zvýšenia lipidových hodnôt nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) boli vyššie u pacientov bez predtým preukázanej lipidovej dysregulácie.

<sup>3</sup> Pozorované pri normálnych hladinách nalačno na začiatku ( $< 5,17$  mmol/l), ktoré sa zvýšili na vysokú hladinu ( $\geq 6,2$  mmol/l). Zmeny celkového cholesterolu nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) na hodnotu vysokú ( $\geq 6,2$  mmol/l) boli veľmi časté.

<sup>4</sup> Pozorované pri normálnych východiskových hladinách nalačno ( $< 5,56$  mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ( $\geq 7$  mmol/l). Zmeny glukózy nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) na hodnotu vysokú ( $\geq 7$  mmol/l) boli veľmi časté.

<sup>5</sup> Pozorované pri normálnych hladinách nalačno na začiatku ( $< 1,69$  mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zmeny triglyceridov nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) na hodnotu vysokú ( $\geq 2,26$  mmol/l) boli veľmi časté.

<sup>6</sup> V klinických štúdiách bol výskyt parkinsonizmu a dystónie u pacientov liečených olanzapínom numericky vyšší, ale štatisticky sa významne nelíšil od placeba. U pacientov užívajúcich olanzapín bola, v porovnaní s titrovanými dávkami haloperidolu, menšia incidencia parkinsonizmu, akatízie a dystónie. Vzhľadom na nedostatok podrobných informácií o preexistujúcich akútnych a neskorých extrapyramídových príznakoch v osobnej anamnéze, nie je možné v súčasnosti dôjsť k záveru, či olanzapín spôsobuje menej často tardívne dyskinézy a/alebo ďalšie neskoré extrapyramídové syndrómy.

<sup>7</sup> Akútne symptómy, ako sú potenie, nespavosť, tremor, úzkosť, nauzea a vracanie, boli hlásené po náhlom ukončení liečby olanzapínom.

<sup>8</sup> V klinických štúdiách trvajúcich do 12 týždňov prekročili koncentrácie plazmatického prolaktínu hornú hranicu normálneho rozmedzia u približne 30 % pacientov liečených olanzapínom s normálnou začiatočnou hladinou prolaktínu. U väčšiny týchto pacientov boli zvýšenia väčšinou mierne a ostali pod dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia.

<sup>9</sup> Nežiaduca príhoda pozorovaná v klinických skúšaní v Integrovannej olanzapínovej databáze.

<sup>10</sup> Vyhodnotené na základe nameraných hodnôt z klinických skúšaní v Integrovannej olanzapínovej databáze.

<sup>11</sup> Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánnych hlásení po uvedení na trh, s frekvenciou určenou pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.

<sup>12</sup> Nežiaduca príhoda zistená zo spontánnych hlásení po uvedení na trh, s frekvenciou odhadnutou pri hornom limite 95 % intervalu spoľahlivosti, pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.

#### Dlhodobá expozícia (aspoň 48 týždňov)

Pomer pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce, klinicky významné zmeny týkajúce sa zvýšenia telesnej hmotnosti, glukózy, celkového/LDL/HDL cholesterolu alebo triglyceridov sa časom zvýšil. U dospelých pacientov, ktorí absolvovali 9-12 mesačnú liečbu, sa rýchlosť zvýšenia priemernej hladiny krvnej glukózy spomalila približne po 6 mesiacoch.

#### Ďalšie informácie o osobitných populáciách

V klinických štúdiách u starších pacientov s demenciou bola pri liečbe olanzapínom v porovnaní s placebom vyššia incidencia úmrtí a cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4). Veľmi časté nežiaduce reakcie pri užívaní olanzapínu v tejto skupine pacientov boli abnormálna chôdza a pády. Často boli pozorované pneumónia, zvýšená telesná teplota, letargia, erytém, zrakové halucinácie a inkontinencia moču.

V klinických štúdiách u pacientov s liekmi vyvolanou psychózou (dopamínovým agonistom) súvisiacou s Parkinsonovou chorobou, boli veľmi často a s vyššou frekvenciou ako pri placebe zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatológie a halucinácie.

V jednej klinickej štúdiu u pacientov v manickej fáze bipolárnej poruchy bola pri liečbe valproátom v kombinácii s olanzapínom incidencia neutropénie 4,1 %; potenciálne prispievajúcim faktorom mohli byť vysoké plazmatické hladiny valproátu. Podanie olanzapínu s lítiom alebo valproátom viedlo ku zvýšeniu výskytu ( $\geq 10\%$ ) tremoru, suchosti v ústach, zvýšenej chuti do jedla a k nárastu telesnej hmotnosti. Často boli zaznamenané aj poruchy reči. Počas liečby olanzapínom v kombinácii s lítiom alebo divalproexom došlo v akútnej fáze liečby (do 6 týždňov) u 17,4 % pacientov k nárastu telesnej hmotnosti o  $\geq 7\%$  v porovnaní so začiatočnou hodnotou. Dlhodobá liečba olanzapínom (do 12 mesiacov) na prevenciu rekurencie u pacientov s bipolárnou poruchou bola spojená so zvýšením telesnej hmotnosti o  $\geq 7\%$  v porovnaní so začiatočnou hodnotou u 39,9 % pacientov.

#### Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospelých pacientov mladších ako 18 rokov. Hoci sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie porovnávajúce dospelých pacientov s dospelými, údaje získané zo skúšaní s dospelými pacientmi boli porovnané s údajmi získanými zo skúšaní s dospelými pacientmi.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou u dospelých pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) ako u dospelých pacientov alebo nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené len počas krátkodobých klinických štúdií u dospelých pacientov. Zdá sa, že klinicky významný prírastok na hmotnosti ( $\geq 7\%$ ) sa vyskytuje častejšie u dospelých v porovnaní s dospelými pri porovnateľných expozíciách. Výška hmotnostného prírastku a pomer dospelých pacientov, u ktorých bol klinicky významný hmotnostný prírastok, bol vyšší pri dlhodobej expozícii (aspoň 24 týždňov) ako pri krátkodobej expozícii.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

|  |
|--|
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br><i>Veľmi časté:</i> hmotnostný prírastok <sup>13</sup> , zvýšená hladina triglyceridov <sup>14</sup> , zvýšená chuť do jedla.<br><i>Časté:</i> zvýšené hladiny cholesterolu <sup>15</sup> |
| <b>Poruchy nervového systému</b><br><i>Veľmi časté:</i> útlm (vrátane hypersomnie, letargie, somnolencie).   |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br><i>Časté:</i> sucho v ústach.  |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b><br><i>Veľmi časté:</i> zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT/AST; pozri časť 4.4).  |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br><i>Veľmi časté:</i> zníženie celkového bilirubínu, zvýšenie GGT (gamaglutamyltransferázy), zvýšenie plazmatických hladín prolaktínu <sup>16</sup> .                                   |

<sup>13</sup> Po krátkodobej liečbe (medián trvania 22 dní) sa nárast hmotnosti o  $\geq 7\%$  v porovnaní so začiatočnou hmotnosťou (kg) vyskytoval veľmi často (40,6 %), o  $\geq 15\%$  v porovnaní so začiatočnou telesnou hmotnosťou často (7,1 %) a  $\geq 25\%$  často (2,5 %). Pri dlhodobej expozícii (aspoň 24 týždňov) 89,4 % pribralo o  $\geq 7\%$ , 55,3 % pribralo o  $\geq 15\%$  a 29,1 % pribralo o  $\geq 25\%$  pôvodnej telesnej hmotnosti.

<sup>14</sup> Pozorované pri normálnych začiatočných hladinách nalačno ( $< 1,016$  mmol/l), ktoré sa zvýšili na vysoké ( $\geq 1,467$  mmol/l) a zmeny triglyceridov nalačno z hraničnej východiskovej hodnoty ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) na vysoké ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Zmeny hladín celkového cholesterolu nalačno z normálnej začiatočnej hodnoty ( $< 4,39$  mmol/l) na vysokú ( $\geq 5,17$  mmol/l) sa vyskytovali často. Zmeny hladín celkového cholesterolu nalačno z hraničnej začiatočnej hodnoty ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) na vysokú ( $\geq 5,17$  mmol/l) sa vyskytovali veľmi často.

<sup>16</sup> Zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu bolo hlásené u 47,4 % dospelých pacientov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Prejavy a príznaky

Medzi veľmi časté príznaky predávkovania (výskyt  $> 10$  %) patrí tachykardia, agitácia/agresivita, dyzartria, rôzne extrapyramídové príznaky a nižší stupeň vedomia od útlmu až po kómu.

K ďalším medicínsky významným dôsledkom predávkovania patria delírium, kŕče, kóma, možný neuroleptický malígny syndróm, útlm dýchania, aspirácia, hypertenzia alebo hypotenzia, srdcová arytmia ( $< 2$  % prípadov predávkovania) a zastavenie dýchania a činnosti srdca. Fatálne prípady sa vyskytli už po akútnom predávkovaní dávkou 450 mg, ale takisto bolo popísané prežitie po akútnom predávkovaní dávkou približne 2 g perorálneho olanzapínu.

### Liečba

Pre olanzapín neexistuje žiadne špecifické antidotum. Neodporúča sa vyvolávanie vracania. Môžu byť indikované štandardné postupy používané pri liečbe predávkovania (ako je výplach žalúdka, podanie aktívneho uhlia). Ukázalo sa, že súbežné podanie aktívneho uhlia znižuje biologickú dostupnosť olanzapínu po perorálnom podaní o 50-60 %.

Podľa klinického stavu sa má začať symptomatická liečba a monitorovanie vitálnych funkcií orgánov, vrátane liečby hypotenzie, obehového kolapsu a podpory respiračných funkcií. Nepoužívajte adrenalin, dopamín či iné sympatomimetiká s agonistickým pôsobením na betareceptory, keďže beta-stimulácia môže viesť ku zhoršeniu hypotenzie. Monitorovanie kardiovaskulárnych parametrov je nevyhnutné kvôli diagnostike možných porúch srdcového rytmu. Pacient má byť pod starostlivým lekársym dohľadom a sledovaním až do jeho zotavenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotiká, diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxepíny, ATC kód: N05AH03.

#### Farmakodynamické účinky

Olanzapín je antipsychotiká, antimanická a náladu stabilizujúca látka, ktorá vykazuje široký profil farmakologických účinkov na viaceré receptorové systémy.

V predklinických štúdiách preukázal olanzapín afinitu k radu receptorov ( $K_i < 100$  nM) k sérotonínovým 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamínovým D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinergným muskarínovým M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$ -adrenergným; a histamínovým H<sub>1</sub> receptorom. Behaviorálne štúdie na zvieratách preukázali antagonistické pôsobenie olanzapínu na 5-HT, dopamínové a cholinergné

receptory, čo je v súlade s profilom väzby látky na receptory. Olanzapín vykazoval *in vitro* väčšiu afinitu k sérotonínovým 5-HT<sub>2</sub> receptorom než k dopamínovým D<sub>2</sub>, a vyššiu 5-HT<sub>2</sub> ako D<sub>2</sub> aktivitu na *in vivo* modeloch. Elektrofyziológické štúdie ukázali, že olanzapín selektívne znižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergných neurónov bez výraznejšieho účinku na striatálne (A9) dráhy ovládajúce motoriku. Olanzapín znižoval podmienenú reakciu úniku, čo je test na zistenie antipsychotického účinku, v dávkach, ktoré ešte nevyvolávajú katalepsiú, účinok naznačujúci motorické vedľajšie účinky. Na rozdiel od niektorých iných antipsychotík, olanzapín zvyšuje reaktivitu v „anxiolytickom“ teste.

V štúdií s jednorazovou perorálnou dávkou (10 mg) a sledovaním pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) u zdravých dobrovoľníkov obsadzoval olanzapín viac 5-HT<sub>2A</sub> receptory ako dopamínové D<sub>2</sub> receptory. Navyše štúdia využívajúca zobrazovanie pomocou jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie (SPECT) odhalila, že u schizofrenických pacientov odpovedajúcich na liečbu olanzapínom bola miera obsadzovania striatálnych D<sub>2</sub> receptorov menšia ako u pacientov odpovedajúcich na liečbu niektorými inými antipsychotikami a rizperidonóm, zatiaľ čo u pacientov odpovedajúcich na liečbu klozapínom bola porovnateľná.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch z dvoch placebom kontrolovaných a v dvoch z troch porovnávacích kontrolovaných štúdií s viac ako 2 900 schizofrenickými pacientmi s pozitívnymi i negatívnymi symptómami vykazoval olanzapín štatisticky významne väčšie zlepšenie ako u negatívnych, tak aj u pozitívnych symptómov.

V medzinárodnej, dvojito zaslepenej, porovnávacej štúdií zahŕňajúcej 1 481 pacientov so schizofreniou, schizoaфекtívnymi a príbuznými poruchami a s rôznymi stupňami pridružených depresívnych symptómov (priemerné východiskové skóre 16,6 škály MADRS [Montgomery-Asberg Depression Rating Scale]) preukázala prospektívna sekundárna analýza zmeny skóre od východiskovej po konečnú hodnotu štatisticky významné zlepšenie ( $p=0,001$ ) v prospech olanzapínu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy preukázal olanzapín v znížení manických symptómov za 3 týždne vyššiu účinnosť ako placebo a semisodná soľ valproátu (divalproex). Olanzapín taktiež preukázal porovnateľnú účinnosť s haloperidolom v zmysle podielu pacientov v symptomatickej remisii mánie a depresie po 6 a 12 týždňoch. V štúdií kombinovanej terapie u pacientov liečených lítiom alebo valproátom po dobu minimálne 2 týždne viedlo pridanie olanzapínu v dávke 10 mg (v kombinácii s lítiom alebo valproátom) k väčšej redukcii symptómov mánie ako tomu bolo pri liečbe lítiom alebo valproátom v rámci monoterapie za 6 týždňov.

V 12-mesačnej štúdií prevencie rekurencie u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri liečbe olanzapínom a boli potom randomizovaní na užívanie olanzapínu alebo placebo, preukázal olanzapín oproti placebo v primárnom koncovom bode rekurencie bipolárnej poruchy štatisticky významnú nadradenosť. Olanzapín taktiež vykázal v porovnaní s placebom štatisticky významnú výhodu buď z hľadiska prevencie rekurencie mánie alebo prevencie rekurencie depresie.

V druhej 12-mesačnej štúdií prevencie rekurencie u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri liečbe kombináciou olanzapínu a lítia a boli potom randomizovaní na užívanie samotného olanzapínu alebo lítia, nebol olanzapín v primárnom koncovom bode rekurencie bipolárnej poruchy štatisticky podradený oproti lítiu (olanzapín 30,0 %, lítium 38,3 %;  $p=0,055$ ).

V 18-mesačnej štúdií s kombinovanou liečbou u pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou, ktorí boli stabilizovaní pri liečbe olanzapínom spolu so stabilizátorom nálady (lítium alebo valproát), nebola dlhodobá kombinovaná liečba olanzapínom spolu s lítiom alebo valproátom štatisticky významne nadradená oproti liečbe samotným lítiom alebo valproátom v predĺžení doby do rekurencie bipolárnej poruchy definovanej podľa syndrómových (diagnostických) kritérií.

#### Pediatrická populácia

Kontrolované údaje o účinnosti s dospievajúcimi (vo veku 13 až 17 rokov) sú obmedzené na krátkodobé štúdie v prípade schizofrenie (6 týždňov) a mánie v súvislosti s bipolárnou poruchou I

(3 týždne), ktoré zahŕňali menej ako 200 dospelievajúcich. Olanzapín sa podával vo flexibilnej dávke od 2,5 mg až do 20 mg denne. Počas liečby olanzapínom sa zvýšila hmotnosť u dospelievajúcich podstatne viac ako u dospelých. Rozsah zmien celkového cholesterolu nalačno, LDL cholesterolu, triglyceridov a prolaktínu (pozri časti 4.4 a 4.8) bol väčší u dospelievajúcich ako u dospelých. Nie sú k dispozícii kontrolované údaje o pretrvávaní účinku alebo o dlhodobej bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Informácie o dlhodobej bezpečnosti sú primárne obmedzené na otvorené nekontrolované údaje.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Orodispergovateľná tableta olanzapínu je bioekvivalentná filmom obalenej tablete olanzapínu, s podobnou rýchlosťou a rozsahom absorpcie. Orodispergovateľné tablety olanzapínu je možné užívať ako náhradu filmom obalených tabliet olanzapínu.

### *Absorpcia*

Olanzapín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva a dosahuje maximálne koncentrácie v plazme za 5 až 8 hodín. Absorpcia nie je ovplyvnená jedlom. Absolútna perorálna biologická dostupnosť vo vzťahu k intravenóznemu podaniu nebola stanovená.

### *Distribúcia*

Pri plazmatickej koncentrácii 7 až 1 000 ng/ml sa olanzapín viaže na plazmatické bielkoviny v rozsahu približne 93 %, predovšetkým na albumíny a  $\alpha_1$ -kyslý-glykoproteín.

### *Biotransformácia*

Olanzapín sa metabolizuje v pečeni cestou konjugácie a oxidácie. Hlavným metabolitom v obehu je 10-N-glukuronid, ktorý neprechádza hematoencefalickou bariérou. Izoenzýmy cytochrómu P450-CYP 1A2 a P450-CYP 2D6 prispievajú k tvorbe N-desmetyl a 2-hydroxymetyl metabolitov, vykazujúcich *in vivo* významne nižšiu farmakologickú aktivitu ako olanzapín v štúdiách na zvieratách. Prevažná časť farmakologickej aktivity je spôsobená pôvodným olanzapínom.

### *Eliminácia*

Po perorálnom podaní sa priemerný terminálny polčas vylučovania olanzapínu u zdravých jedincov líšil podľa veku a pohlavia.

U zdravých starších jedincov (vo veku 65 rokov a starších) sa v porovnaní s mladšími jedincami priemerný polčas vylučovania predĺžil (51,8 oproti 33,8 hod) a klírens sa znížil (17,5 oproti 18,2 l/hod). Farmakokinetické odchýlky pozorované u starších jedincov sú v medziach odchýlok mladších jedincov. U 44 schizofrenických pacientov starších ako 65 rokov sa pri dávkach 5-20 mg/deň nepozoroval zvýšený výskyt nežiaducich účinkov.

Priemerný polčas vylučovania u žien sa oproti mužom predĺžil (36,7 oproti 32,3 hod) a klírens sa znížil (18,9 oproti 27,3 l/hod). Napriek tomu vykazuje olanzapín (5-20 mg) porovnateľný bezpečnostný profil tak u žien (n = 467) ako aj u mužov (n = 869).

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) v porovnaní so zdravými jedincami sa nezaznamenal významný rozdiel priemerného polčasu eliminácie (37,7 oproti 32,4 hod) alebo klírnsu (21,2 oproti 25,0 l/hod). Štúdia rovnováhy ukázala, že približne 57 % olanzapínu označeného rádioaktívnym izotopom sa vylučuje do moču, predovšetkým vo forme metabolitov.

### *Porucha funkcie pečene*

Malá štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene u 6 jedincov s klinicky významnou cirhózou (Childova Pughova klasifikácia A (n = 5) a B (n = 1)) preukázala malý vplyv na farmakokinetiku perorálne podávaného olanzapínu (2,5 - 7,5 mg jednorazová dávka): pacienti s miernou až stredne závažnou hepatálnou dysfunkciou mali mierne zvýšený systémový klírens a rýchlejší polčas eliminácie v porovnaní s osobami bez hepatálnej dysfunkcie (n = 3). Medzi jedincami s cirhózou bolo viac fajčiarov (4/6; 67 %) ako medzi jedincami bez hepatálnej dysfunkcie (0/3; 0 %).

### Fajčenie

U nefajčiarov oproti fajčiarom (ženy i muži) sa priemerný polčas vylučovania predĺžil (38,6 oproti 30,4 hod) a klírens znížil (18,6 oproti 27,7 l/hod).

Plazmatický klírens olanzapínu je nižší u starších v porovnaní s mladšími osobami, u žien v porovnaní s mužmi a u nefajčiarov v porovnaní s fajčiarimi. Avšak závažnosť vplyvu veku, pohlavia alebo fajčenia na klírens a polčas vylučovania olanzapínu sú malé v porovnaní s celkovou variabilitou medzi jednotlivcami.

V klinickej štúdií neboli žiadne rozdiely farmakokinetických parametrov medzi belochmi, Japoncami a Číňanmi.

### Pediatrická populácia

Dospievajúci (vo veku 13 až 17 rokov): farmakokinetika olanzapínu je podobná u dospievajúcich a dospelých. V klinických štúdiách bola priemerná expozícia olanzapínu približne o 27 % vyššia u dospievajúcich. Demografické rozdiely medzi dospievajúcimi a dospelými zahŕňali nižšiu priemernú telesnú hmotnosť a menší počet fajčiarov medzi dospievajúcimi. Tieto faktory možno prispeli k vyššej priemernej expozícii pozorovanej u dospievajúcich.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Akútna toxicita (po jednorazovom podaní)

Príznaky toxicity po perorálnom podaní hlodavcom obsahovali silnú neuroleptickú zložku: hypoaktivitu, kómu, tras, klonické kŕče, slinenie a pokles telesnej hmotnosti. Stredná letálna dávka u myši bola 210 mg/kg a u potkanov 175 mg/kg. Psy tolerovali jednorazovú perorálnu dávku až do 100 mg/kg bez mortality. Medzi klinické príznaky patrili útlm, ataxia, tras, zrýchlený pulz, sťažené dýchanie, mióza a anorexia. U opíc vyvolala jednorazová perorálna dávka do 100 mg/kg vyčerpanosť a vyššie dávky čiastočné bezvedomie.

### Toxicita po opakovanom podaní

Medzi hlavné prejavy toxicity pozorované v 3-mesačnej štúdií u myši a 1-ročnej štúdií u potkanov a psov patrili útlm CNS, anticholinérgné účinky a ochorenia periférnej krvi. Na útlm CNS sa vyvinula tolerancia. Pri vysokých dávkach poklesli parametre rastu. Reverzibilné účinky spojené so zvýšenou hladinou prolaktínu u potkanov zahŕňali pokles hmotnosti ovárií a uteru a morfológické zmeny vaginálneho epitelu a prsných žliaz.

### Hematologická toxicita

U všetkých druhov boli pozorované účinky na hematologické ukazovatele, vrátane od dávky závislom poklese počtu leukocytov v krvi u myši a nešpecifickom poklese leukocytov v krvi u potkanov; cytotoxický účinok na kostnú dreň sa však nedokázal. U niekoľkých psov, ktorým sa podávalo 8 alebo 10 mg/kg/deň (celková expozícia olanzapínu [AUC] je 12- až 15-krát vyššia než pri podaní dávky 12 mg u ľudí), sa vyvinula reverzibilná neutropénia, trombocytopénia alebo anémia. U psov s cytopéniou sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na progenitorové a proliferujúce bunky kostnej drene.

### Reprodukčná toxicita

Olanzapín nemá žiadne teratogénne účinky. U samcov potkanov sa pozoroval pokles libida ako dôsledok sedácie. Estrálne cykly boli ovplyvnené dávkou 1,1 mg/kg (čo je 3-násobok maximálnej dávky u človeka) a reprodukčné parametre boli u potkanov ovplyvnené dávkou 3 mg/kg (čo je 9-násobok maximálnej dávky u človeka). U potomstva potkanov, ktorým sa podával olanzapín, sa pozorovalo oneskorenie fetálneho vývoja a prechodný pokles aktivity.

### Mutagenita

Olanzapín nemal mutagénne ani klastogénne účinky v žiadnom zo štandardných testov, vrátane testov bakteriálnych mutácií a *in vitro* a *in vivo* testov na cicavcoch.

Karcinogenita

Na základe výsledkov štúdií na myšiach a potkanoch sa zistilo, že olanzapín nie je karcinogénny.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol  
mikrokryštalická celulóza  
guma guar  
krospovidón  
stearát horečnatý  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
aspartám (E951)  
laurylsíran sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

HDPE fľaše s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom, s indukčným plombovacím prúžkom a s absorpčnou bavlnou a vysušovadlom (silikagél).  
7, 10, 14, 28, 30, 56, 98, 100, 250, 500 tabliet.

OPA/Al/PVC blistre: za studena formovaný laminovaný blister pozostávajúci z OPA/Al/PVC vrstvy na jednej strane a vrstvy z hliníkovej fólie (papier/polyester/Al/teplom zatavený lak) na druhej strane.  
7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98, 100 tabliet.  
(7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98, 100) x 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko



Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2024/02212-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2024/02302-TR, 2024/02303-TR

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Olanzapin Viatris 5 mg orodispergovateľné tablety: 68/0194/12-S

Olanzapin Viatris 10 mg orodispergovateľné tablety: 68/0195/12-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30.marca 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18.júna 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024