

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Olanzapin Actavis 5 mg filmom obalené tablety  
Olanzapin Actavis 10 mg filmom obalené tablety  
Olanzapin Actavis 15 mg filmom obalené tablety  
Olanzapin Actavis 20 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### 5 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg olanzapínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 116,6 mg laktózy a 0,128 mg sójového lecitínu (E322).

#### 10 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg olanzapínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 233,2 mg laktózy a 0,256 mg sójového lecitínu (E322).

#### 15 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg olanzapínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 228,2 mg laktózy a 0,256 mg sójového lecitínu (E322).

#### 20 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg olanzapínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 304,3 mg laktózy a 0,342 mg sójového lecitínu (E322).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

#### 5 mg

Okrúhla obojstranne vypuklá biela filmom obalená tableta s priemerom 8 mm s označením „O1“ na jednej strane.

#### 10 mg

Okrúhla obojstranne vypuklá biela filmom obalená tableta s priemerom 10 mm s označením „O3“ na jednej strane.

#### 15 mg

Oválna obojstranne vypuklá svetlomodrá filmom obalená tableta s priemerom 7,35 x 13,35 mm s označením „O“ na jednej strane.

#### 20 mg

Oválna obojstranne vypuklá svetloružová filmom obalená tableta s priemerom 7,5 x 14,5 mm s označením „O“ na jednej strane.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

#### Dospelí

Olanzapín je indikovaný na liečbu schizofrénie.

Olanzapín je účinný pri udržaní klinického zlepšenia počas pokračujúcej liečby 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 začiatková dávka olanzapínu je 10 mg/deň.

##### *Manická epizóda*

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

##### *Prevencia rekurencie bipolárnej poruchy*

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

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

Olanzapín sa môže podávať bez ohľadu na príjem potravy, pretože absorpcia nie je ovplyvnená potravou.

Pri vysadzovaní olanzapínu sa má zväžiť postupné znižovanie dávky.

#### Osobitné skupiny

##### *Staršie osoby*

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

##### *Poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene*

U týchto pacientov je vhodné zväžiť nižšiu začiatkovú dávku (5 mg). V prípade mierneho poškodenia pečene (cirhóza, Childova-Pughova trieda A alebo B) má byť začiatková dávka 5 mg a zvyšovať sa má len s opatrnosťou.

##### *Fajčiari*

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

Ak je prítomný viac ako jeden faktor, ktorý môže viesť k spomaleniu metabolizmu (ženské pohlavie, vyšší vek pacienta, nefajčiar), je potrebné zvážiť zníženie začiatočnej dávky. Ak je u týchto pacientov indikované zvyšovanie dávky, má sa vykonať s opatrnosťou.

(Pozri časti 4.5 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Olanzapín sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov kvôli nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti. Počas krátkodobých štúdií u dospievajúcich sa v porovnaní s dospelými pacientmi vyskytla vyššia miera zvýšenia telesnej hmotnosti a zmeny v hladinách lipidov a prolaktínu (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, arašidy alebo sóju 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. Pacienti sa majú počas tohto obdobia pozorne sledovať.

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

Olanzapín sa neodporúča používať u pacientov s psychózou a/alebo poruchami správania súvisiacimi s demenciou kvôli nárastu mortality a riziku vzniku cerebrovaskulárnych príhod. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách (s dĺžkou trvania 6 - 12 týždňov) so staršími pacientmi (priemerný vek 78 rokov) so psychózou a/alebo poruchami správania súvisiacimi s demenciou, bol 2-násobný nárast počtu prípadov smrti pacientov liečených olanzapínom, v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (3,5 % verus 1,5 %). Vyšší počet prípadov úmrtia nesúvisel s dávkou olanzapínu (priemerná denná dávka 4,4 mg) alebo trvaním liečby. Medzi rizikové faktory, ktoré sa môžu podieľať na zvýšenej mortalite v tejto skupine pacientov patrí vek > 65 rokov, dysfágia, sedácia, podvýživa a dehydratácia, ochorenia pľúc (napr. pneumónia s aspiráciou alebo bez nej) alebo súbežné užívanie benzodiazepínov. Vyššia incidencia úmrtia u pacientov liečených olanzapínom v porovnaní so skupinou pacientov užívajúcich placebo však bola od týchto rizikových faktorov nezávislá.

V rovnakých klinických štúdiách boli hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce udalosti (CVAE, napr. cievná mozgová príhoda, prechodný ischemický záchvat) vrátane smrteľných prípadov. U pacientov liečených olanzapínom došlo k 3-násobnému nárastu CVAE v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (1,3 % verus 0,4 %). U všetkých pacientov liečených olanzapínom alebo placebom, u ktorých sa vyskytla cerebrovaskulárna príhoda, boli prítomné rizikové faktory. Vek > 75 rokov a vaskulárny/zmiešaný typ demencie boli identifikované ako rizikové faktory pre CVAE v súvislosti s liečbou olanzapínom. Účinnosť olanzapínu sa v týchto štúdiách nestanovila.

#### Parkinsonova choroba

Neodporúča sa použitie olanzapínu na liečbu psychózy súvisiacej s podávaním dopamínového agonistu u pacientov s Parkinsonovou chorobou. V klinických štúdiách bolo veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placebo zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie (pozri tiež 4.8), pričom olanzapín nebol v liečení psychotických príznakov účinnejší ako placebo. V týchto štúdiách museli mať pacienti na začiatku štúdie stabilnú najnižšiu účinnú dávku antiparkinsonika (dopamínový agonista) a rovnaké antiparkinsonikum sa podávalo v rovnakej dávke po celú zostávajúcu dobu štúdie. Začiatočná dávka olanzapínu bola 2,5 mg/deň a podľa uváženia vyšetrujúceho lekára bola titrovaná do maximálnej dávky 15 mg/deň.

#### Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Neuroleptický malígný syndróm (NMS) je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý sa objavil v súvislosti s podávaním antipsychotík. Zriedkavé prípady označené ako NMS sa rovnako vyskytli v súvislosti s olanzapínom. Klinické prejavy NMS sú hyperpyrexia, svalová rigidita, zmenený duševný stav a príznaky autonómnej nestability (nepravidelný pulz alebo tlak krvi, tachykardia, potenie a srdcová dysrhythmia). Ďalšími príznakmi môžu byť zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy, myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Ak sa u pacienta vyvinú príznaky a prejavy, ktoré naznačujú prítomnosť NMS, alebo ak má vysokú horúčku nevysvetleného pôvodu bez ďalších klinických príznakov NMS, musia sa vysadiť všetky antipsychotiká vrátane olanzapínu.

#### Hyperglykémia a diabetes

Menej často bola hlásená hyperglykémia a/alebo exacerbácia diabetu niekedy spojená s ketoacidózou alebo kómou, v niekoľkých prípadoch vedúcou k úmrtiu (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch tomu predchádzalo zvýšenie telesnej hmotnosti, čo mohlo byť predispozičným faktorom.

Odporúča sa príslušné klinické sledovanie 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 príznaky a symptómy (akými sú polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom alebo s rizikovými faktormi pre rozvoj diabetu sa majú pravidelne sledovať 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 hladiny lipidov

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa u pacientov liečených olanzapínom pozorovali nežiaduce zmeny hladiny lipidov (pozri časť 4.8). Liečba týchto zmien má zodpovedať klinickému stavu, najmä u pacientov s dyslipidémiou a u pacientov s rizikovými faktormi pre rozvoj porúch lipidov. U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom, vrátane olanzapínu, sa má pravidelne sledovať hladina lipidov s využitím zavedených smerníc pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

#### Anticholinergická aktivita

Aj keď olanzapín vykazuje *in vitro* anticholinergickú aktivitu, skúsenosť počas klinických štúdií preukázala nízky výskyt s tým súvisiacich príhod. Keďže sú však klinické skúsenosti s podávaním olanzapínu pacientom s inými súbežnými ochoreniami obmedzené, odporúča sa opatrnosť pri predpisovaní lieku pacientom s hypertrofiou prostaty alebo paralytickým ileom a podobnými stavmi.

#### Funkcia pečene

Najmä na začiatku liečby sa často pozorovalo prechodné, asymptomatické zvýšenie hladiny pečenných aminotransferáz, ALT (alanínaminotransferázy) a AST (aspartátaminotransferázy). Zvýšená opatrnosť a následné sledovanie sú potrebné u pacientov so zvýšenými hodnotami ALT a/alebo AST, u pacientov so znakmi 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), musí sa liečba olanzapínom 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 hypereozinofiliou 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 ( $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$ ) hlásené akútne príznaky, ako napr. potenie, nespavosť, tras, úzkosť, nauzea alebo vracanie.

#### QT-interval

V klinických štúdiách bolo u pacientov liečených olanzapínom klinicky významné predĺženie QTc intervalu (korekcia QT intervalu podľa Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  milisekúnd [msec] kedykoľvek po zaradení do štúdie u pacientov s východiskovou hodnotou QTcF  $< 500$  msec) menej časté (0,1 % až 1 %) a bez významných rozdielov v pridružených srdcových príhodách v porovnaní s placebom. Pri predpisovaní olanzapínu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval je nutná opatrnosť, a to najmä u starších pacientov, u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

#### Tromboembólia

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

#### Celkový účinok na CNS

Vzhľadom na primárny účinok olanzapínu na CNS je potrebná pozornosť pri súbežnom užívaní s inými centrálné pôsobiacimi liekmi alebo alkoholom. Keďže *in vitro* pôsobí ako dopamínový antagonist, olanzapín môže antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

#### Záchvaty

Olanzapín sa má používať opatrne u pacientov so záchvatmi v anamnéze alebo u pacientov vystavených faktorom, ktoré môžu znižovať záchvatomý prah. U pacientov liečených olanzapínom sa záchvaty objavili zriedkavo. Vo väčšine týchto prípadov sa v anamnéze zaznamenali záchvaty alebo rizikové faktory pre vznik záchvatov.

#### Tardívna dyskinéza

V ročných alebo kratších porovnávacích štúdiách sa olanzapín spájal so štatisticky významne nižším výskytom dyskinézy vyvolanej liečbou. Riziko tardívnej dyskinézy sa však zvyšuje pri dlhodobom užívaní, preto v prípade, keď sa u pacientov liečených olanzapínom objavia znaky alebo príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť redukcia dávky alebo ukončenie liečby. Po ukončení liečby sa môžu tieto príznaky prechodne zhoršiť alebo dokonca objaviť.

#### Posturálna hypotenzia

V klinických štúdiách s olanzapínom sa u starších pacientov zriedkavo pozorovala posturálna hypotenzia. U pacientov starších ako 65 rokov sa odporúča pravidelné meranie krvného tlaku.

#### Náhla srdcová smrť

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

#### Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na použitie u detí a dospelých. Štúdie s pacientmi vo veku 13-17 rokov preukázali rôzne nežiaduce reakcie, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti, zmien v metabolických parametroch a zvýšení hladín prolaktínu (pozri časti 4.8 a 5.1).

#### Pomocné látky

##### Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

##### Sójový lecitín (E322)

Pozri časť 4.3.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa vykonali len u dospelých.

#### Možné interakcie ovplyvňujúce olanzapín

Keďže sa olanzapín metabolizuje prostredníctvom CYP1A2, látky, ktoré špecificky indukujú alebo inhibujú tento izoenzým, môžu ovplyvniť farmakokinetiku olanzapínu.

#### Indukcia CYP1A2

Fajčenie a karbamazepín môžu indukovať metabolizmus olanzapínu, čo môže viesť k zníženiu koncentrácie olanzapínu. Pozorovalo sa len zanedbateľné, prípadne mierne zvýšenie hodnôt klírensu olanzapínu. Klinické dôsledky sú pravdepodobne minimálne, ale odporúča sa klinické sledovanie a v nevyhnutných prípadoch sa môže zvážiť zvýšenie dávky olanzapínu (pozri časť 4.2).

#### Inhibícia CYP1A2

Preukázalo sa, že fluvoxamín, špecifický inhibitor CYP1A2, významne inhibuje metabolizmus olanzapínu. Priemerné zvýšenie hodnoty  $C_{max}$  olanzapínu po podaní fluvoxamínu bolo 54 % u žien nefajčiarok a 77 % u mužov fajčiarov. Priemerné zvýšenie hodnoty AUC olanzapínu bolo 52 % u žien nefajčiarok a 108 % u mužov fajčiarov. U pacientov, ktorí užívajú fluvoxamín, alebo niektorý iný inhibitor CYP1A2, ako je napr. ciprofloxacín, sa má zvážiť podanie nižšej začiatkovej dávky olanzapínu. Pri začatí liečby inhibítorom CYP1A2 sa má zvážiť redukcia dávky olanzapínu.

#### Zníženie biologickej dostupnosti

Živočíšne uhlie znižuje biologickú dostupnosť perorálne podaného olanzapínu o 50 až 60 %, preto sa má užívať najmenej 2 hodiny pred alebo po podaní olanzapínu.

Fluoxetín (inhibitor CYP2D6), jednorazové dávky antacida (s obsahom hliníka, horčička) alebo cimetidín významne neovplyvňujú farmakokinetiku olanzapínu.

#### Možný vplyv olanzapínu na iné lieky

Olanzapín môže antagonizovať účinky priamych aj nepriamych agonistov dopamínu.

Olanzapín *in vitro* neinhibuje hlavné izoenzýmy CYP450 (napr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Preto sa neočakávajú žiadne osobitné interakcie, čo dokazujú aj *in vivo* štúdie, v ktorých sa nezistila inhibícia metabolizmu nasledujúcich liečiv: tricyklických antidepresív (metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2D6), warfarínu (CYP2C9), teofylínu (CYP1A2) alebo diazepamu (CYP3A4 a 2C19).

Pri súbežnom podaní olanzapínu s lítiom alebo biperidénom sa nepreukázala žiadna interakcia.

Sledovanie terapeutických plazmatických hladín valproátu nepreukázalo potrebu úpravy dávkovania valproátu po začatí súbežného podávania s olanzapínom.

#### Celková aktivita CNS

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí požívajú alkohol alebo užívajú lieky, ktoré môžu spôsobiť depresiu centrálného 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

U gravidných žien sa nevykonali žiadne primerané a dostatočne kontrolované štúdie. Pacientky treba poučiť, aby informovali svojho lekára, 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 prevyší potenciálne riziko pre plod.

Novorodenci vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane olanzapínu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramidálnych 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 vykonanej na zdravých dojčiacich ženách sa olanzapín vylučoval do materského mlieka. Priemerná expozícia dojčaťa (mg/kg) v rovnovážnom stave bola odhadnutá na 1,8 % 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 s predklinickými informáciami).

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

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

##### *Dospelí*

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (pozorovanými u  $\geq 1$  % pacientov), ktoré sa spájali s užívaním olanzapínu počas klinických štúdií boli somnolencia, nárast telesnej hmotnosti, eozinofília, zvýšené hladiny prolaktínu, cholesterolu, glukózy a triglyceridov (pozri časť 4.4), glukozúria, zvýšená chuť do jedla, závraty, akatázia, parkinsonizmus, leukopénia, neutropénia (pozri časť 4.4), dyskinéza, ortostatická hypotenzia, anticholinergické účinky, prechodné asymptomatické zvýšenie hladín pečeňových aminotransferáz (pozri časť 4.4), vyrážka, asténia, únava, pyrexia, artralgia, zvýšené hladiny alkalické fosfatázy, vysoké hladiny gamaglutamyltransferázy, kyseliny močovej, kreatinfosfokinázy a edém.

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce reakcie a laboratórne vyšetrenia získané zo spontánnych hlásení a z klinických štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené podľa 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  $< 1/1\ 000$ )

veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>				
	eozinofília leukopénia <sup>10</sup> neutropénia <sup>10</sup>		trombocytopénia <sup>11</sup>	
<b>Poruchy imunitného systému</b>				
		hypersenzitivita <sup>11</sup>		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>				
zvyšovanie telesnej hmotnosti <sup>1</sup>	zvýšené hladiny cholesterolu <sup>2,3</sup> zvýšené hladiny glukózy <sup>4</sup>	vznik alebo exacerbácia diabetu	hypotermia <sup>12</sup>	

	zvýšené hladiny triglyceridov <sup>2,5</sup> glykozúria zvýšená chuť do jedla	príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.4) <sup>11</sup>		
<b>Poruchy nervového systému</b>				
ospalosť	závrat akatízia <sup>6</sup> parkinsonizmus <sup>6</sup> dyskinéza <sup>6</sup>	záchvaty, pričom vo väčšine prípadov bol hlásený ich výskyt v anamnéze alebo rizikové faktory pre ich vznik <sup>11</sup> dystónia (vrátane okulogyrácie) <sup>11</sup> tardívna diskineza <sup>11</sup> amnézia <sup>9</sup> dizartria zajakávanie <sup>11</sup> syndróm nepokojných nôh <sup>11</sup>	neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4) <sup>12</sup> príznaky z vysadenia <sup>7,12</sup>	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>				
		bradykardia QTc predĺženie (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 žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>				
		epistaxa <sup>9</sup>		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>				
	mierne, prechodné anticholinergické účinky vrátane zápchy a sucha v ústach	abdominálna distenzia <sup>9</sup> hypersekrécia slinných žliaz <sup>11</sup>	pankreatitída <sup>11</sup>	
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>				
	prechodné, asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotranferáz (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 alopécia		lieková reakcia 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 retencia moču oneskorené močenie <sup>11</sup>		
<b>Stavy v gravidite, šestonedelí a perinatálnom období</b>				
				syndróm z vysadenia lieku u novorodencov pozri časť 4.6)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>				
	erektná dysfunkcia u mužov znížené libido u mužov a žien	amenorea zväčšenie prsníkov galaktorea u žien gynekomastia/zväč šenie prsnej žľazy u mužov	priapizmus <sup>12</sup>	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>				
	asténia únava edém pyrexia <sup>10</sup>			
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>				
zvýšené hladiny prolaktínu v plazme <sup>8</sup>	zvýšené hodnoty alkalickej fosfatázy <sup>10</sup> zvýšené hodnoty kreatínfosfokinázy <sup>11</sup> zvýšené hodnoty gamaglutamyltransferázy <sup>10</sup> vysoké hodnoty kyseliny močovej <sup>10</sup>	zvýšená hladina celkového bilirubínu		

<sup>1</sup> Klinicky signifikantný 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 menej častý  $\geq 25\%$  (0,8 %). Zvýšenie telesnej hmotnosti  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  a  $\geq 25\%$  pôvodnej telesnej hmotnosti bolo veľmi časté (64,4 %, 31,7 % a 12,3 %) u pacientov s dlhodobou expozíciou (minimálne 48 týždňov).

<sup>2</sup> Priemerné zvýšenia hladín lipidov nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) boli vyššie u pacientov bez predtým dokázanej dysregulácie lipidov.

<sup>3</sup> Pozorované pri normálnych hladinách nalačno ( $< 5,17$  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 v hladine 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 východiskových hladinách nalačno ( $< 1,69$  mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zmeny v hladinách 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 liečených olanzapínom v porovnaní s titrovanými dávkami haloperidolu bol nižší výskyt parkinsonizmu, akatízie a dystónie. Vzhľadom na nedostatok podrobných informácií o akútnych a tardívnych extrapyramidálnych poruchách hybnosti v osobnej anamnéze, nie je možné v súčasnosti zistiť, či olanzapín spôsobuje nižší výskyt tardívnej dyskinezy a/alebo iných tardívnych extrapyramidálnych syndrómov.

<sup>7</sup> Akútne príznaky, ako napr. potenie, insomnie, tremor, úzkosť, nauzea a vracanie boli hlásené v prípade, keď sa olanzapín náhle vysadil.

<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 východiskovou hladinou prolaktínu. U väčšiny týchto pacientov boli zvýšenia väčšinou mierne a ostali pod dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia.

<sup>9</sup> Nežiaduci účinok zistený z klinických skúšaní v Integrovannej olanzapínovej databáze.

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

<sup>11</sup> Nežiaduci účinok zistený zo spontánnych hlásení po uvedení na trh s frekvenciou určenou využitím Integrovannej olanzapínovej databázy.

<sup>12</sup> Nežiaduci účinok zistený zo spontánnych hlásení po uvedení na trh s frekvenciou odhadovanou na hornej hranici 95 % intervalu spoľahlivosti využívajúc Integrovanú olanzapínovú databázu.

#### Dlhodobá expozícia (minimálne 48 týždňov)

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

#### Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

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 súvisiace s užívaním olanzapínu v tejto skupine pacientov boli abnormálna chôdza a pády. Často boli pozorované pneumónia, zvýšená telesná teplota, letargia, erytém, zrkové 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 u placeba hlásené zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie.

V jednej klinickej štúdiu u pacientov v manickej fáze bipolárnej poruchy bola pri liečbe valproátom v kombinácii s olanzapínom incidencia vzniku neutropénie 4,1 %; potenciálne prispievajúcim faktorom mohli byť vysoké hladiny valproátu v plazme. Súbežné podávanie olanzapínu s lítiom alebo valproátom viedlo ku zvýšeniu výskytu ( $\geq 10$  %) trasu, sucha 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) k nárastu telesnej hmotnosti o  $\geq 7$  % v porovnaní so začiatkovou hodnotou u 17,4 % pacientov. 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 začiatkovou hodnotou u 39,9 % pacientov.

#### Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospievajúcich pacientov do 18 rokov. Hoci sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie porovnávajúce dospievajúcich pacientov s dospelými, údaje získané zo štúdií s dospievajúcimi pacientmi boli porovnané s údajmi získanými zo štúdií s dospelými pacientmi.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou u dospievajúcich pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) ako u dospelých pacientov alebo nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené len počas krátkodobých klinických štúdií u dospievajúcich pacientov. Zdá sa, že klinicky významný prírastok hmotnosti ( $\geq 7\%$ ) sa vyskytuje častejšie u dospievajúcich v porovnaní s dospelými pri porovnateľných expozíciách. Výška hmotnostného prírastku a pomer dospievajúcich pacientov, u ktorých bol klinicky významný 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. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $1/10$ ).

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b> <i>Veľmi časté:</i> zvýšenie telesnej hmotnosti <sup>13</sup> , zvýšené hladiny triglyceridov <sup>14</sup> , zvýšená chuť do jedla <i>Časté:</i> zvýšené hladiny cholesterolu <sup>15</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b> <i>Veľmi časté:</i> sedácia (vrátane hypersomnie, letargie, somnolencie).
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b> <i>Časté:</i> sucho v ústach
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b> <i>Veľmi časté:</i> zvýšené hladiny pečeňových aminotransferáz (ALT/AST; pozri časť 4.4).
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b> <i>Veľmi časté:</i> zníženie hladiny celkového bilirubínu, zvýšenie hladiny GGT, zvýšené hladiny prolaktínu v plazme <sup>16</sup> .

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

<sup>14</sup> Pozorované pri normálnych východiskových 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 východiskovej hodnoty ( $< 4,39$  mmol/l) na vysoké ( $\geq 5,17$  mmol/l) sa vyskytovali často. Zmeny hladín celkového cholesterolu nalačno z hraničnej východiskovej hodnoty ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) na vysoké ( $\geq 5,17$  mmol/l) sa vyskytovali veľmi často.

<sup>16</sup> Zvýšenie hladiny prolaktínu v plazme bolo hlásené u 47,4 % dospievajúcich 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

### Znaky a príznaky

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

Iné medicínsky významné následky predávkovania zahŕňajú delírium, kŕče, kómu, možný neuroleptický malígny syndróm, útlm dýchania, aspiráciu, hypertenziu alebo hypotenziu, srdcovú arytmiu ( $< 2\%$  prípadov predávkovania) a zastavenie srdca a dýchania. Smrteľné prípady boli hlásené

už pri akútnom predávkovaní dávkou 450 mg, ale prežitie bolo hlásené aj po akútnom predávkovaní približne 2 g perorálne podaného olanzapínu.

### Liečba

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

Podľa klinického stavu pacienta sa má začať symptomatická liečba a monitorovanie vitálnych funkcií, vrátane liečby hypotenzie a obehového kolapsu a podpory respiračnej funkcie. Pretože stimulácia  $\beta$ -receptorov môže zhoršiť hypotenziu, nemá sa používať adrenalín, dopamín alebo iné sympatomimetiká s agonistickým pôsobením na  $\beta$ -receptory. Kvôli detekcii možných arytmií je nevyhnutné sledovať kardiovaskulárne funkcie. Pacient má byť až do zotavenia pod starostlivým lekárskeym dohľadom a sledovaním.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Farmakodynamické účinky

Olanzapín je antipsychotická, antimanicá a náladu stabilizujúca látka, ktorá má široký profil farmakologických účinkov na viaceré receptorové systémy.

V predklinických štúdiách olanzapín vykazoval afinitu k rôznym receptorom ( $K_i$ ;  $< 100$  nM) – receptorom pre sérotonín  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; dopamín  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; cholinergným muskarínovým receptorom  $m_1$ - $m_5$ ; alfa<sub>1</sub> adrenergným a histamínovým  $H_1$  receptorom.

V behaviorálnych štúdiách na zvieratách sa preukázalo antagonistické pôsobenie olanzapínu na  $5HT$ , dopamínových a cholinergných receptoroch, čo je v súlade s profilom jeho väzby na receptory. Olanzapín vykazoval *in vitro* väčšiu afinitu k sérotonínovým  $5HT_2$  receptorom ako k dopamínovým  $D_2$  receptorom a na *in vivo* modeloch väčšiu aktivitu na  $5HT_2$  receptoroch ako na  $D_2$  receptoroch. Elektrofyziológické štúdie dokázali, že olanzapín selektívne znižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergných neurónov a zároveň má len slabý účinok na striatálne dráhy (A9) ovládajúce motorickú funkciu. Olanzapín redukuje podmienenú reakciu úniku, čo je skúška svedčiaca o antipsychotickom účinku, pri dávkach ešte nevyvolávajúcich katalepsiú, čo je účinok svedčiaci o nežiaducich motorických účinkoch. Na rozdiel od niektorých iných antipsychotík, olanzapín zvyšuje reaktivitu v „anxiolytickom“ teste.

V štúdií s využitím pozitronovej emisnej tomografie (PET), v ktorej sa zdravým dobrovoľníkom podávala jednorazová perorálna dávka (10 mg), olanzapín obsadzoval vo vyššej miere  $5HT_{2A}$  receptory ako dopamínové  $D_2$  receptory. Navyše štúdia využívajúca zobrazovanie pomocou jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) odhalila, že u schizofrenických pacientov odpovedajúcich na liečbu olanzapínom bola miera obsadzovania striatálnych  $D_2$  receptorov menšia ako u pacientov odpovedajúcich na liečbu niektorými inými antipsychotikami a risperidónom, zatiaľ čo u pacientov odpovedajúcich na liečbu klozapínom bola porovnateľná.

#### Klinická účinnosť

V dvoch z dvoch placebom kontrolovaných a v dvoch z troch porovnávacích kontrolovaných štúdií s viac ako 2900 pacientmi so schizofreniou s pozitívnymi aj negatívnymi symptómami sa liečba olanzapínom spájala so štatisticky výrazne vyšším zlepšením negatívnych ako aj pozitívnych symptómov.

V medzinárodnej, dvojito zaslepenej, porovnávacej štúdií skúmajúcej pacientov so schizofréniou, schizoafektívnymi a príbuznými poruchami, ktorá zahŕňala 1481 pacientov s rôznymi stupňami pridružených depresívnych symptómov (priemerné východiskové skóre 16,6 na Montgomery-Asbergovej škále hodnotiacej depresiu, MADRS), prospektívna sekundárna analýza zmeny v skóre nálady od východiskového až po konečné skóre preukázala štatisticky významné zlepšenie ( $p = 0,001$ ) v prospech olanzapínu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy vykazoval olanzapín v redukcii manických symptómov po 3 týždňoch vyššiu účinnosť ako placebo a valproát semisodný (divalproex). Olanzapín tiež preukázal porovnateľnú účinnosť s haloperidolom z hľadiska podielu pacientov v symptomatickej remisii mánie a depresie po 6 a 12 týždňoch. V štúdií kombinovanej liečby u pacientov liečených lítiom alebo valproátom počas minimálne 2 týždňov viedlo pridanie 10 mg olanzapínu (kombinovaná liečba s lítiom alebo valproátom) k väčšej redukcii symptómov mánie v porovnaní s lítiom alebo valproátom podávanými v monoterapii po 6 týždňoch.

V 12-mesačnej štúdií prevencie recidívy u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri užívaní olanzapínu a následne boli randomizovaní na liečbu olanzapínom alebo placebom, olanzapín vykazoval štatisticky významnú prevahu nad placebom v primárnom koncovom bode recidívy bipolárnej poruchy. Olanzapín tiež ukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom z hľadiska prevencie opakovaného výskytu mánie alebo opakovaného výskytu depresie.

V druhej 12-mesačnej štúdií prevencie recidívy u pacientov s manickou epizódou, ktorí dosiahli remisiu pri užívaní kombinácie olanzapínu a lítia a následne boli randomizovaní na liečbu samotným olanzapínom alebo samotným lítiom, nedosiahol olanzapín štatisticky horšie výsledky ako lítium v primárnom koncovom bode recidívy bipolárnej poruchy (olanzapín 30,0 %, lítium 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

V 18-mesačnej štúdií kombinovanej liečby u pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou stabilizovaných olanzapínom spolu so stabilizátorom nálady (lítium alebo valproát), nemalo dlhodobé súbežné podávanie olanzapínu s lítiom alebo valproátom štatisticky významnú prevahu nad monoterapiou lítiom alebo valproátom v oddialení recidívy bipolárnej poruchy definovanej podľa syndrómových (diagnostických) kritérií.

### Pediatrická populácia

Kontrolované údaje o účinnosti s dospelými (vo veku 13 až 17 rokov) sú obmedzené na krátkodobé štúdie pri liečbe schizofrénie (6 týždňov) a mánie v súvislosti s bipolárnou poruchou I (3 týždne), ktoré zahŕňali menej ako 200 dospelých. Olanzapín sa podával vo flexibilnej dávke od 2,5 mg až do 20 mg denne. Počas liečby olanzapínom sa zvýšila hmotnosť u dospelých podstatne viac ako u dospelých. Rozsah zmien celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridov a prolaktínu nalačno (pozri časti 4.4 a 4.8) bol väčší u dospelých ako u dospelých. Nie sú k dispozícii kontrolované údaje o pretrvávajúcom účinku ani údaje 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**

### Absorpcia

Olanzapín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú za 5 až 8 hodín. Absorpcia nie je ovplyvnená príjmom potravy. Absolútna perorálna biologická dostupnosť vzhľadom na intravenózne podanie sa nestanovila.

### Distibúcia

Pri plazmatickej koncentrácii 7 až približne 1000 ng/ml sa olanzapín viaže približne z 93 % na plazmatické bielkoviny, predovšetkým na albumíny a  $\alpha_1$  – kyslý-glykoproteín.

### Biotransformácia

Olanzapín sa metabolizuje v pečeni konjugáciou a oxidáciou. Hlavný cirkulujúci metabolit je 10-N-glukuronid, ktorý neprechádza hematoencefalickou bariérou. Cytochrómy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 prispievajú k tvorbe N-demetylového a 2-hydroxymetylového metabolitu; pričom v

klinických štúdiách na zvieratách oba metabolity vykazovali výrazne menšiu *in vivo* farmakologickú aktivitu ako olanzapín. Hlavný farmakologický účinok má materský olanzapín.

#### Eliminácia

Po perorálnom podaní sa priemerný terminálny polčas vylučovania olanzapínu u zdravých osôb líšil v závislosti od veku a pohlavia.

U zdravých starších osôb (vo veku 65 a starších) bol v porovnaní s mladšími osobami priemerný polčas vylučovania predĺžený (51,8 oproti 33,8 h) a klírens znížený (17,5 oproti 18,2 l/h). Farmakokinetická variabilita pozorovaná u starších osôb je v rozmedzí pozorovanom u mladších osôb. U 44 pacientov so schizofréniou vo veku > 65 rokov sa po podaní dávok od 5 až 20 mg/deň nepozoroval rozdielny profil nežiaducich udalostí.

U žien v porovnaní s osobami mužského pohlavia bol priemerný polčas vylučovania mierne predĺžený (36,7 oproti 32,3 h) a klírens znížený (18,9 oproti 27,3 l/h). Olanzapín (v dávke 5-20 mg) však preukázal porovnateľný profil bezpečnosti u pacientov ženského (n = 467) ako aj mužského pohlavia (n = 869).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) sa v porovnaní so zdravými osobami nepozoroval významný rozdiel priemerného polčasu vylučovania (37,7 oproti 32,4 h) a klírnsu (21,2 oproti 25,0 l/h). Štúdia hmotnostnej rovnováhy ukázala, že asi 57 % rádioaktívne značeného olanzapínu sa objavilo v moči, prevažne 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 %).

#### Fajčiari

U nefajčiarov v porovnaní s fajčiarmi (muži a ženy) bol priemerný polčas vylučovania predĺžený (38,6 oproti 30,4 h) a klírens znížený (18,6 oproti 27,7 l/h).

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

V štúdií s belochmi, Japoncami a Číňanmi sa nepozorovali žiadne rozdiely vo farmakokinetických parametroch medzi týmito tromi populáciami.

#### Pediatrická populácia

Dospievajúci (vek 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 perorálnej toxicity u hlodavcov boli typické pre silné neuroleptiká: hypoaktivita, kóma, tras, klonické kŕče, slinenie a zníženie telesnej hmotnosti. Stredná letálna dávka bola približne 210 mg/kg (myši) a 175 mg/kg (potkany). Psy tolerovali jednorazové perorálne dávky do 100 mg/kg bez smrteľných následkov. Medzi klinické prejavy patrili útlm, ataxia, tras, zrýchlený pulz, sťažené

dýchanie, mióza a anorexia. U opíc spôsobilo podanie jednorazových perorálnych dávok do 100 mg/kg celkové vyčerpanie a vyššie dávky spôsobili čiastočné bezvedomie.

#### Toxicita po opakovanom podaní

Hlavné prejavy toxicity pozorované v 3-mesačnej štúdií na myšiach a v 1-ročnej štúdií na potkanoch a psoch boli útlm CNS, anticholinergné účinky a hematologické zmeny v periférnej krvi. Na útlm CNS sa vyvinula tolerancia. Parametre rastu klesli pri vysokých dávkach. Reverzibilné účinky zodpovedajúce zvýšeným hladinám prolaktínu u potkanov zahŕňali pokles hmotnosti vaječníkov a maternice a morfológické zmeny vaginálneho epitelu a mliečnej žľazy.

#### Hematologická toxicita

U všetkých živočíšnych druhov sa pozorovali účinky na hematologické parametre, vrátane od dávky závislého poklesu počtu cirkulujúcich leukocytov u myší a nešpecifického poklesu počtu cirkulujúcich leukocytov u potkanov; cytotoxický účinok na kostnú dreň sa však nedokázal. Reverzibilná neutropénia, trombocytopenia alebo anémia sa vyvinula u niekoľkých psov liečených dávkou 8 alebo 10 mg/kg/deň (celková expozícia olanzapínu [AUC] je 12- až 15-násobne vyššia ako po podaní 12 mg dávky človeku). U psov s cytopéniou sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na progenitorové a proliferujúce bunky kostnej drene.

#### Reprodukčná toxicita

Olanzapín nemal žiadne teratogénne účinky. Sedácia ovplyvnila správanie samcov potkanov pri párení. Dávka 1,1 mg/kg (3-násobne vyššia dávka ako maximálna dávka pre človeka) ovplyvnila estrálne cykly a reprodukčné parametre potkanov boli ovplyvnené po podaní dávky 3 mg/kg (9-násobne vyššia dávka ako maximálna dávka pre človeka). U potomkov potkanov, ktorým sa podával olanzapín, sa pozorovalo oneskorenie vývoja plodu a prechodný pokles ich aktivity.

#### Mutagenita

Olanzapín nemal mutagénne ani klastogénne účinky v celej škále štandardných testov, ktoré zahŕňali bakteriálne testy mutagénnej aktivity a *in vitro* a *in vivo* testy na cicavcoch.

#### Karcinogenita

Na základe výsledkov štúdií na myšiach a potkanoch sa dá konštatovať, že olanzapín nemá karcinogénne účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

laktóza  
mikrokryštalická celulóza  
krospovidón  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
sójový lecitín (E322)  
xantánová guma (E415)  
hlinitý lak indigokarmínu (E132) (iba 15 mg filmom obalené tablety)  
červený oxid železitý (E172) (iba 20 mg filmom obalené tablety)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

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

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Blistrové balenia (hliník/hliník).

HDPE obaly s LDPE zaklápacím uzáverom a vysušovadlom obsahujúcim silikagél.

##### Veľkosti balenia

Blistre: 7, 14, 28, 30, 35, 56 a 70 filmom obalených tabliet.

##### **5 mg/10 mg**

Obal na tablety: 100 a 250 filmom obalených tabliet.

##### **15 mg/20 mg**

Obal na tablety: 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

### **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Olanzapin Actavis 5 mg filmom obalené tablety: 68/0124/11-S  
Olanzapin Actavis 10 mg filmom obalené tablety: 68/0126/11-S  
Olanzapin Actavis 15 mg filmom obalené tablety: 68/0127/11-S  
Olanzapin Actavis 20 mg filmom obalené tablety: 68/0128/11-S

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

Dátum prvej registrácie: 22. februára 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. februára 2015

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2024