

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYPADHERA 210 mg prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje olanzapini embonas monohydricus odpovídající 210 mg olanzapinu. Po rekonstituci každý ml suspenze obsahuje 150 mg olanzapinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Prášek: žlutý prášek

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Udržovací léčba schizofrenie u dospělých pacientů dostatečně stabilizovaných akutní léčbou perorálním olanzapinem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

**POUZE PRO INTRAMUSKULÁRNÍ PODÁNÍ. NEPODÁVEJTE INTRAVENÓZNĚ NEBO SUBKUTÁNNĚ.** (Viz bod 4.4)

Přípravek ZYPADHERA by měl být podán pouze hluboko intramuskulárně do gluteálního svalu, zdravotnickým pracovníkem vyškoleným v odpovídající injekční technice, na pracovišti, kde může být zajištěno post-injekční pozorování a kde je dostupná odpovídající lékařská péče pro případ předávkování.

Po každé injekci by měli být pacienti sledováni na zdravotnickém pracovišti náležitě vyškoleným personálem po dobu nejméně 3 hodin pro zjištění případných známek a příznaků odpovídajících předávkování olanzapinem. Mělo by být potvrzeno, že pacient je bdělý, orientovaný a nejeví žádné známky a příznaky předávkování. Při podezření na předávkování by mělo monitorování a důkladný lékařský dohled pokračovat do doby než vyšetření prokáže odeznění příznaků a známek předávkování (viz bod 4.4.).

Pro stanovení snášenlivosti a odpovědi na léčbu by pacienti měli být před podáním přípravku ZYPADHERA léčeni perorálním olanzapinem.

Návod k použití viz bod 6.6.

Nezaměňte přípravek ZYPADHERA 210 mg prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním s olanzapinem 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Pro stanovení první dávky přípravku ZYPADHERA by mělo být u všech pacientů zváženo schéma uvedené v Tabulce 1.

**Tabulka 1 Doporučené dávkovací schéma pro převod mezi perorálním olanzapinem a přípravkem ZYPADHERA**

Cílová dávka perorálního olanzapinu	Doporučená zahajovací dávka přípravku ZYPADHERA	Udržovací dávka přípravku ZYPADHERA po 2 měsících léčby
10 mg/den	210 mg/2 týdny nebo 405 mg/4 týdny	150 mg/2 týdny nebo 300 mg/4 týdny
15 mg/den	300 mg/2 týdny	210 mg/2 týdny nebo 405 mg/4 týdny
20 mg/den	300 mg/2 týdny	300 mg/2 týdny

#### Úprava dávkování

U pacientů by měly být v průběhu prvního až druhého měsíce léčby pečlivě sledovány známky možného relapsu. Při antipsychotické léčbě může trvat několik dní až týdnů, než dojde ke zlepšení klinického stavu pacienta. Po tuto dobu by měli být pacienti pod pečlivou kontrolou. Dávka může být v průběhu léčby následně upravena na základě individuálního klinického stavu. Po klinickém přehodnocení může být dávka upravena v rozmezí 150 mg až 300 mg každé 2 týdny nebo 300 až 405 mg každé 4 týdny. (Tabulka 1)

#### Přídavná léčba perorálním olanzapinem (suplementace)

Doplnění léčby perorálním olanzapinem nebylo v průběhu dvojité zaslepených klinických studií povoleno. Pokud je suplementace perorálním olanzapinem klinicky indikována, celková kombinovaná dávka olanzapinu v obou lékových formách by neměla přesáhnout odpovídající maximální dávku perorálního olanzapinu 20 mg/den.

#### Převedení na jiné léčivé antipsychotické přípravky

Data specificky zaměřená na převedení pacientů z přípravku ZYPADHERA na jiné antipsychotické léčivé přípravky nebyla systematicky shromažďována. Z důvodu pomalého rozpouštění soli olanzapin pamoátu, které způsobuje pomalé kontinuální uvolňování olanzapinu trvající šest až osm měsíců po poslední injekci, je zvláště v průběhu prvních dvou měsíců po ukončení léčby přípravkem ZYPADHERA zapotřebí dohled lékaře v případě, že je klinický důvod k převedení na jiný antipsychotický přípravek.

#### Starší pacienti

Přípravek ZYPADHERA nebyl systematicky hodnocen u starších pacientů (> 65 let). Přípravek ZYPADHERA se nedoporučuje pro léčbu starších pacientů, pokud nebylo při použití perorálního olanzapinu dosaženo dobře tolerovaného a účinného dávkovacího režimu. U pacientů starších 65 let není běžně nižší počáteční dávka (150 mg/4 týdny) nutná, ale měla by být v klinicky odůvodněných případech zvážena (viz bod 4.4). Zahájení léčby přípravkem ZYPADHERA není doporučeno u pacientů starších 75 let (viz bod 4.4).

#### Pacienti s poškozením ledvin a/nebo jater

U těchto pacientů by přípravek ZYPADHERA neměl být použit, pokud nebylo při použití perorálního olanzapinu dosaženo dobře tolerovaného a účinného dávkovacího režimu. Je vhodné zvážit nižší počáteční dávku (150 mg/4 týdny) u těchto pacientů. V případě středně závažného poškození jater (cirhóza, Child-Pugh class A nebo B) by počáteční dávka měla být 150 mg/4 týdny a zvyšována by měla být opatrně.

#### Pohlaví

Ženám ve srovnání s muži není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

### Kuřáci

Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí.

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, který zpomaluje metabolismus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení dávky. Zvyšování dávek by mělo být obezřetné, i když je indikované.

### Pediatrická populace

Podávání přípravku ZYPADHERA dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

## **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo jiné složky přípravku.

Pacienti se známým rizikem angulárního glaukomu.

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

Je nutné věnovat zvýšenou péči odpovídající injekční technice, aby se předešlo neúmyslnému intravaskulárním nebo subkutánnímu podání (viz bod 6.6).

### Použití u akutně agitovaných pacientů nebo u pacientů se závažným psychotickým stavem

Přípravek ZYPADHERA by neměl být použit k léčbě pacientů se schizofrenií, kteří trpí akutní agitací nebo závažným psychotickým stavem, který vyžaduje okamžitou kontrolu příznaků.

### Post-injekční syndrom

V předregistračních klinických studiích byly po aplikaci přípravku ZYPADHERA u pacientů hlášeny reakce představované známkami a symptomy shodnými s příznaky předávkování olanzapinem. K těmto reakcím došlo u přibližně <0,1% injekcí a přibližně u 2% pacientů. U většiny těchto pacientů došlo k rozvoji známek sedace (v rozmezí od mírné sedace až po kóma) a/nebo deliria, (včetně zmatenosti, dezorientace, agitovanosti, úzkosti a dalších kognitivních poruch). Mezi další zaznamenané příznaky patřily extrapyramidové příznaky, dysartrie, ataxie, agresivita, závratě, slabost, hypertenze a křeče. Ve většině případů se prvotní známky a příznaky spojené s touto reakcí objevily v průběhu 1 hodiny po injekci a ve všech případech bylo hlášeno plné zotavení během 24-72 hodin po injekci. K reakcím došlo vzácně (<1 z 1 000 injekcí) mezi 1 a 3 hodinami a velmi vzácně (<1 z 10 000 injekcí) po 3 hodinách. Pacienti by měli být seznámeni s tímto potenciálním rizikem a s nutností zůstat na pozorování na zdravotnickém pracovišti po dobu 3 hodin po každé aplikaci přípravku ZYPADHERA.

Před podáním injekce by se měl zdravotnický personál ujistit, že pacient nebude cestovat zpět do místa určení samotný. Pacienti by měli být po každé injekci sledováni na zdravotnickém pracovišti náležitě vyškoleným personálem po dobu nejméně 3 hodin pro zjištění známek a příznaků odpovídajících předávkování olanzapinem.

Mělo by být potvrzeno, že pacient je bdělý, orientovaný a nejeví žádné známky a příznaky předávkování. Při podezření na předávkování by mělo monitorování a důkladný lékařský dohled pokračovat do doby než vyšetření prokáže odeznění příznaků a známek předávkování.

Pacienti by měli být poučeni, aby po zbytek dne po injekci sledovali případné známky a symptomy předávkování vyplývající z post-injekčního syndromu, aby byli schopni si v případě nutnosti zajistit pomoc, a že by neměli řídit ani obsluhovat nebezpečné stroje (viz bod 4.7).

Pokud je pro zvládnutí post-injekčních nežádoucích účinků nutné podání benzodiazepinů, je doporučeno důkladné vyhodnocení klinického stavu s ohledem na nadměrnou sedaci a kardiopulmonální útlum (viz bod 4.5).

#### Nežádoucí účinky v místě aplikace

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem spojeným s místem aplikace byla bolest. Většina těchto nežádoucích účinků byla hlášena jako „mírné“ až „střední“ intenzity. Vyskytne-li se nežádoucí účinek v místě aplikace, měla by být ke zvládnutí této příhody přijata odpovídající opatření (viz bod 4.8)

#### Psychózy a poruchy chování související s demencí

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

Ve stejných klinických studiích byly hlášeny cerebrovaskulární nežádoucí účinky (např. iktus, tranzitorní ischemické ataky), včetně úmrtí. U pacientů léčených perorálním olanzapinem bylo zaznamenáno trojnásobné zvýšení výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (1,3% vs. 0,4%, resp.). U všech pacientů léčených perorálním olanzapinem nebo placebem, u nichž se cerebrovaskulární příhoda vyskytla, byly přítomny rizikové faktory. K faktorům, které byly zjištěny jako rizikové u pacientů léčených olanzapinem, patřil věk nad 75 let a vaskulární a/nebo smíšená demence. Účinnost olanzapinu v těchto studiích nebyla stanovena.

#### Parkinsonova choroba

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

#### Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s perorálním olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaná psychika a příznaky autonomní instability (nepravidelný pulz anebo tlak krve, tachykardie, pocení a arytmie). Další příznaky mohou zahrnovat zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy, myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky podezřelé ze spojení s NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

### Hyperglykémie a diabetes

Zřídka byly hlášeny hyperglykémie a/nebo rozvoj nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech tomu předcházelo zvýšení tělesné hmotnosti, což mohlo být predispozičním faktorem. V souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby je doporučeno příslušné klinické monitorování, např. měření hladiny glukózy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku ZYPADHERA, by měly být sledovány známky a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy. Pravidelně by měla být kontrolována tělesná hmotnost, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každé tři měsíce.

### Změny hladin lipidů

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

### Anticholinergní aktivita

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

### Jaterní funkce

Často, obzvláště v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, ALT a AST. U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST, se známkami a příznaky poškození jater, s preexistující sníženou funkční rezervou jaterní funkce a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými přípravky je třeba opatrnosti a dalšího sledování. Je-li u pacientů diagnostikována hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater), je třeba léčbu olanzapinem ukončit.

### Neutropenie

Opatrnosti je třeba u pacientů s nižším počtem leukocytů a/nebo neutrofilů z jakýchkoliv příčin, u pacientů užívajících léky způsobující neutropenii, u pacientů s anamnézou polékového útlumu kostní dřeně nebo útlumem kostní dřeně způsobeným souběžným onemocněním, radiační terapií nebo chemoterapií, u pacientů s hypereozinofilií nebo s myeloproliferativní chorobou. Neutropenie byla běžně hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (viz bod 4.8).

### Přerušeni léčby

Při náhlém přerušeni léčby perorálním olanzapinem byly velmi zřídka (<0,01%) hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nevolnost nebo zvracení.

### QT interval

V klinických studiích bylo u pacientů léčených perorálním olanzapinem klinicky významné prodloužení QTc intervalu (korekce QT podle Fridericii [QTcF]  $\geq 500$  milisekund [ms] kdykoliv po vstupním vyšetření u pacientů se vstupní hodnotou QTcF < 500 ms) méně časté

(0,1% až 1%), bez signifikantních rozdílů v průvodních srdečních příhodách ve srovnání s placebem. V klinických studiích s olanzapinem práškem pro přípravu roztoku pro injekce nebo s přípravkem ZYPADHERA nebylo podávání olanzapinu spojeno s přetrvávajícím zvýšením absolutního QT nebo QTc intervalu. Přesto je třeba, jako u ostatních antipsychotik, zvýšené opatrnosti, je-li olanzapin předepisován s léky prodlužujícími QTc interval, obzvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu, s městnavým srdečním selháním, se srdeční hypertrofií, s hypokalémií nebo hypomagnezemií.

#### Tromboembolismus

Časová souvislost léčby olanzapinem a žilního tromboembolismu byla hlášena méně často ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ). Kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolismu a léčbou olanzapinem nebyl stanoven. Avšak protože u pacientů se schizofrenií jsou často přítomny získané rizikové faktory žilního tromboembolismu, je nutné identifikovat a vzít v úvahu všechny možné rizikové faktory, např. imobilizaci pacientů, a vykonat preventivní opatření.

#### Obecná CNS aktivita

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

#### Křeče

Olanzapin by měl být používán opatrně u pacientů s křečemi v anamnéze, anebo u těch, u kterých se vyskytují faktory snižující křečový práh. U pacientů léčených olanzapinem byly křeče hlášeny zřídka. Ve většině těchto případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory.

#### Pozdní dyskineze

V ročních nebo kratších srovnávacích studiích byl perorální olanzapin statisticky významně méně často spojen s nově hlášenou dyskinezi. Přesto riziko pozdní dyskineze při dlouhodobém užívání vzrůstá. Pokud se u pacienta léčeného olanzapinem objeví známky a symptomy pozdní dyskineze, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušení podávání. Tyto symptomy se mohou přechodně zhoršit nebo se objevit po přerušení léčby.

#### Posturální hypotenze

V klinických studiích s olanzapinem byla zřídka u starších pacientů pozorována posturální hypotenze. U pacientů starších 65 let je, jako u ostatních antipsychotik, doporučeno pravidelně měřit krevní tlak.

#### Náhlá srdeční smrt

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

#### Pediatrická populace

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

#### Použití u starších pacientů (>75let)

O použití přípravku ZYPADHERA u pacientů starších 75 let nejsou k dispozici žádné údaje. Vzhledem k biochemickým a fyziologickým změnám a vzhledem k redukcí svalové hmoty není u této podskupiny pacientů doporučeno tuto lékovou formu nasazovat.

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

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Zvýšená opatrnost je zapotřebí u pacientů užívajících léčivé přípravky, které mohou indukovat hypotenzi nebo sedaci.

#### Možné interakce ovlivňující olanzapin

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

#### Indukce CYP1A2

Kouření a karbamazepin mohou indukovat metabolismus olanzapinu, což může vést ke snížení koncentrace olanzapinu. Bylo pozorováno zanedbatelné, případně jen mírné zvýšení clearance olanzapinu. I když je klinický dopad pravděpodobně minimální, doporučuje se klinické monitorování a v nezbytných případech je možné zvážit zvýšení dávek olanzapinu (viz bod 4.2).

#### Inhibice CYP1A2

Prokázalo se, že fluvoxamin, specifický inhibitor CYP1A2, významně zpomaluje metabolismus olanzapinu. Průměrné zvýšení maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) olanzapinu fluvoxaminem bylo 54% u žen nekuřaček a 77% u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení plochy pod křivkou koncentrace léčiva (AUC) bylo 52% u žen a 108% u mužů. U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Fluoxetin (inhibitor CYP2D6), jednorázové dávky antacida (hliník, hořčík) nebo cimetidinu neměly významný vliv na farmakokinetiku olanzapinu.

#### Možnosti ovlivnění účinku jiných léků olanzapinem

Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

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

Olanzapin nevykazoval interakci se současně podávaným lithiem nebo biperidenem.

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

#### Obecná CNS aktivita

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



Současné užívání olanzapinu a léčivých přípravků pro léčbu Parkinsonovy choroby a demence není doporučeno (viz bod 4.4).

#### QTc interval

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

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

#### Těhotenství

Neexistují žádné přiměřené a dobře vedené studie u gravidních žen. Pacientky by měly být poučené, aby lékaře informovaly o graviditě anebo o plánované graviditě během užívání olanzapinu. Kvůli nedostatku zkušeností by olanzapin měl být v graviditě podáván pouze tehdy, pokud jeho potenciální prospěšnost vyváží potenciální nebezpečí pro plod.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně olanzapinu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitace, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

#### Kojení

Ve studii perorálního olanzapinu u kojících zdravých žen byl olanzapin vylučován do mateřského mléka. Průměrná expozice dítěte (mg/kg) v stacionárním stavu byla odhadnuta na 1,8% z dávky olanzapinu podaného matce (mg/kg). Pacientky je třeba poučit, aby během užívání olanzapinu nekojily.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jelikož olanzapin může způsobit ospalost a závratě, pacienti by měli být opatrní při obsluze strojů včetně řízení motorových vozidel.

Pacienti by měli být poučeni, aby se vyvarovali řízení nebo obsluhy strojů po zbytek dne, ve kterém obdrželi injekci, z důvodu možného výskytu post-injekčního syndromu vedoucího k příznakům shodným s příznaky předávkování olanzapinem (viz bod 4.4).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Při podávání přípravku ZYPADHERA se vyskytly reakce post-injekčního syndromu vedoucí k symptomům shodným s předávkováním olanzapinem (viz bod 4.2 a 4.4). Klinické známky a symptomy zahrnovaly příznaky sedace (v rozmezí od mírné sedace až po kóma) a/nebo delirium (včetně zmatenosti, dezorientace, agitovanosti, úzkosti a dalších kognitivních poruch). Mezi další zaznamenané příznaky patřily extrapyramidové příznaky, dysartrie, ataxie, agresivita, závratě, slabost, hypertenze a křeče.

Další nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem ZYPADHERA byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u perorálního olanzapinu. V klinických studiích s přípravkem ZYPADHERA byla sedace jediným nežádoucím účinkem hlášeným staticky významně častěji ve skupině přípravku ZYPADHERA oproti skupině placebo (ZYPADHERA 8,2%, placebo 2,0%). U všech pacientů léčených přípravkem ZYPADHERA byla sedace hlášena u 4,7% pacientů.

V klinických studiích s přípravkem ZYPADHERA byl výskyt nežádoucích účinků v místě aplikace přibližně 8%. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v místě aplikace byla bolest

(5%); některé další nežádoucí účinky v místě podání byly (dle klesající frekvence výskytu): nodulární zatvrdnutí, zarudnutí, nespecifické místní reakce, iritace, otoky, podlitiny, krvácení a anestézie. K těmto reakcím došlo o 0,1 až 1,1% pacientů.

Nežádoucí účinky uvedené níže byly pozorovány po podání perorálního olanzapinu, ale může k nim dojít také po podání přípravku ZYPADHERA.

#### Dospělí

Nejčastěji hlášenými (pozorované u  $\geq 1\%$  pacientů) nežádoucími účinky spojenými s užíváním olanzapinu v klinických studiích byla ospalost, přibývání na váze, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholesterolu, glukózy a triglyceridů (viz bod 4.4), glykosurie, zvýšená chuť k jídlu, závratě, akatizie, parkinsonismus (viz bod 4.4), dyskineze, ortostatická hypotenze, anticholinergní účinky, přechodné asymptomatické zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4), rash, asténie, únava a otok.

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

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ( $\geq 10\%$ ), časté ( $\geq 1\%$  až  $< 10\%$ ), méně časté ( $\geq 0,1\%$  až  $< 1\%$ ), vzácné ( $\geq 0,01\%$  až  $< 0,1\%$ ), velmi vzácné ( $< 0,01\%$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
	Eozinofilie	Leukopenie Neutropenie	Trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
			Alergická reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
Přibývání na váze <sup>1</sup>	Zvýšené hladiny cholesterolu <sup>2,3</sup> Zvýšené hladiny glukózy <sup>4</sup> Zvýšené hladiny triglyceridů <sup>2,5</sup> Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu		Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4) Hypotermie
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Ospalost	Závratě Akatizie <sup>6</sup> Parkinsonismus <sup>6</sup> Dyskineze <sup>6</sup>		Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) Dystonie (včetně okulogyrické krize) Tardivní dyskineze Příznaky z vysazení <sup>7</sup>
<b>Srdeční poruchy</b>			
		Bradykardie Prodloužení QT <sub>c</sub> intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlá smrt (viz bod 4.4)

Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<b>Cévní poruchy</b>			
	Ortostatická hypotenze	Tromboembolismus (včetně pulmonární embolie a hluboké žilní trombózy) (viz bod 4.4)	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché ústní sliznice		Pankreatitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST) obzvláště na počátku léčby (viz bod 4.4)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného poškození jater)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			
	Rash	Fotosenzitivní reakce Alopecie	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
			Rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
		Inkontinence moči	Retardace startu močení
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím</b>			
			Novorozenecký abstinční syndrom (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			
			Priapismus
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
	Asténie Únava Otok		
<b>Vícenásobná vyšetření</b>			
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu <sup>8</sup>		Vysoká hladina kreatinfosfokinázy Zvýšené hodnoty celkového bilirubinu	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy

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

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

<sup>3</sup>Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno (< 5,17 mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké (≥ 6,2 mmol/l). Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních (≥ 5,17 až < 6,2 mmol/l) na vysoké (≥ 6,2 mmol/l) byly velmi časté.

<sup>4</sup>Pozorováno pro normální počáteční hladiny glukózy nalačno (< 5,56 mmol/l), kdy došlo ke zvýšení hladin na vysoké (≥ 7 mmol/l). Změny počátečních hodnot glukózy nalačno z hraničních (≥ 5,56 až < 7 mmol/l) na vysoké (≥ 7 mmol/l) byly velmi časté.

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

<sup>6</sup>V klinických studiích byl výskyt parkinsonismu a dystonie u pacientů léčených olanzapinem číselně vyšší, ale statisticky se významně nelišil od placeba. Parkinsonismus, akathisie a dystonie se vyskytly vzácněji při užívání olanzapinu než při užívání odpovídajících dávek haloperidolu. Vzhledem k nedostatku podrobných informací o akutních a pozdních extrapyramidových příznacích v anamnéze není možné rozhodnout, zda olanzapin způsobuje méně tardivní dyskineze a/nebo dalších pozdních extrapyramidových příznaků.

<sup>7</sup>Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nevolnost a zvracení.

<sup>8</sup>V klinických hodnoceních trvajících až 12 týdnů překročily plazmatické koncentrace prolaktinu horní hranici normálního rozmezí u přibližně 30% pacientů léčených olanzapinem s normální počáteční hladinou prolaktinu. U většiny těchto pacientů bylo zvýšení obvykle mírné a zůstalo pod dvojnásobkem horní hranice normálního rozmezí. Obecně vzato byly u pacientů léčených olanzapinem potenciálně související klinické projevy týkající se prsou a menstruace (např. amenorea, zvětšení prsou, galaktorea u žen a gynekomastie/zvětšení prsou u mužů) méně časté. Možné nežádoucí účinky související se sexuální funkcí (např. erektilní dysfunkce u mužů a snížené libido u obou pohlaví) byly pozorovány často.

#### Dlouhodobá expozice (nejméně 48 týdnů)

Procento pacientů, u kterých se projeví nežádoucí klinicky významné změny tělesné hmotnosti, glukózy, celkového/LDL/HDL cholesterolu nebo triglyceridů, se zvýšilo v čase. U dospělých pacientů, kteří ukončili léčbu v délce 9-12 měsíců, se rychlost zvyšování průměrných hodnot glukózy v krvi zpomalila přibližně po 6 měsících.

#### Další informace týkající se specifických populací

V klinických studiích u starších pacientů s demencí byla léčba olanzapinem spojena s vyšší incidencí úmrtí a cerebrovaskulárních nežádoucích příhod ve srovnání s placebem (viz také 4.4). Velmi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním olanzapinu u této skupiny pacientů byly abnormální chůze a pády. Často byly pozorované pneumonie, zvýšení tělesné teploty, letargie, erythém, zrakové halucinace a inkontinence moči.

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

V jedné klinické studii u pacientů v manické fázi bipolární poruchy měla léčba valproátem v kombinaci s olanzapinem za následek 4,1% incidenci neutropenie; potenciálně přispívajícím faktorem mohly být vysoké plazmatické hladiny valproátu. Současné podání olanzapinu s lithiem nebo valproátem vedlo ke zvýšení výskytu (≥10%) tremoru, sucha v ústech, zvýšené chuti k jídlu a přibývání na váze. Poruchy řeči byly také hlášeny často. Při léčbě olanzapinem v kombinaci s lithiem nebo divalproexem došlo v akutní fázi léčby (trvajících max. 6 týdnů) ke

zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  u 17,4% pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (trvajícím až 12 měsíců) pro prevenci rekurence u pacientů s bipolární poruchou byla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti o  $>7\%$  u 39,9% pacientů.

#### Pediatrická populace

Olanzapin není indikován pro použití v léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Ačkoli nebyly provedeny studie navržené pro porovnání dospívajících a dospělých pacientů, data z klinických hodnocení dospívajících byla srovnána s údaji získanými ze studií u dospělých.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené s vyšší četností u dospívajících pacientů (ve věku 13-17 let) oproti dospělým pacientům, nebo nežádoucí účinky identifikované pouze v průběhu klinických hodnocení u dospívajících pacientů. Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti ( $\geq 7\%$ ) se zdá, že se vyskytuje u dospívajících pacientů oproti dospělým s vyšší frekvencí. Velikost hmotnostního přírůstku a procento dospívajících pacientů s klinicky signifikantním nárůstem tělesné hmotnosti bylo větší při dlouhodobé expozici (nejméně 24 týdnů) než při krátkodobém používání.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ( $\geq 10\%$ ), časté ( $\geq 1\%$  až  $< 10\%$ ).

<p><b>Poruchy metabolismu a výživy</b>          Velmi časté: Přibývání na váze<sup>9</sup>, zvýšené hladiny triglyceridů<sup>10</sup>, zvýšená chuť k jídlu.          Časté: Zvýšené hladiny cholesterolu<sup>11</sup></p>
<p><b>Poruchy nervového systému</b>          Velmi časté: Sedace (zahrnující: hypersomie, letargie, ospalost).</p>
<p><b>Gastrointestinální poruchy</b>          Časté: Sucho v ústech</p>
<p><b>Poruchy jater a žlučových cest</b>          Velmi časté: Zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).</p>
<p><b>Vícenásobná vyšetření</b>          Velmi časté: Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu<sup>12</sup>.</p>

<sup>9</sup> Při krátkodobé léčbě (medián trvání 22 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  počáteční tělesné hmotnosti (kg) velmi časté (40,6%), zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 15\%$  bylo časté (7,1%) a zvýšení o  $\geq 25\%$  bylo časté (2,5%). Při dlouhodobé expozici (nejméně 24 týdnů) došlo k nárůstu tělesné hmotnosti u 89,4% o  $\geq 7\%$ , u 55,3% o  $\geq 15\%$  a u 29,1% o  $\geq 25\%$  oproti jejich počáteční tělesné hmotnosti.

<sup>10</sup> Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno ( $< 1,016$  mmol/l), které vzrostly na vysoké ( $\geq 1,467$  mmol/l) a změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot na počátku ( $\geq 1,016$  mmol/l až  $< 1,467$  mmol/l) na vysoké ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup> Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno, kdy došlo ke zvýšení hladin z normálních na počátku ( $< 4,39$  mmol/l) na vysoké ( $\geq 5,17$  mmol/l), byly pozorovány často. Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních na počátku ( $\geq 4,39$  až  $< 5,17$  mmol/l) na vysoké ( $\geq 5,17$  mmol/l) byly velmi časté.

<sup>12</sup> Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu byly hlášeny u 47,4% dospívajících pacientů.

## 4.9 Předávkování

Pokud jsou zjištěny známky a příznaky předávkování shodné s post-injekčním syndromem, měla by být přijata odpovídající podpůrná opatření (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že předávkování parenterálním přípravkem je méně pravděpodobné než perorálními léčivými přípravky, jsou zde pro referenci uvedeny informace týkající se předávkování perorálním olanzapinem:

#### Známky a příznaky

Mezi velmi časté příznaky (výskyt >10%) předávkování patří tachykardie, agitovanost/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové příznaky a snížená úroveň vědomí, v rozmezí mezi sedací a komatem.

Další zdravotně významné důsledky předávkování zahrnují delirium, křeče, koma, možný neuroleptický maligní syndrom, útlum dýchání, aspiraci, hypertenzi nebo hypotenzi, srdeční arytmie (<2% případů předávkování) a zástavu dýchání a srdeční činnosti. Smrtelné případy byly hlášeny už po akutním předávkování perorální dávkou 450 mg, ale rovněž bylo popsáno přežití po akutním předávkování dávkou 2 g orálního olanzapinu.

#### Léčba předávkování

Proti olanzapinu neexistuje žádné specifické antidotum. Podle klinického stavu je potřebné zahájit symptomatickou léčbu a sledování vitálních funkcí, zahrnující léčbu hypotenze, cirkulačního kolapsu a podporu funkce dýchání. Nesmí být používán adrenalin, dopamin nebo jiná  $\beta$  sympatomimetika, protože stimulace  $\beta$  adrenergických receptorů může prohloubit hypotenzi. Sledování kardiiovaskulárních parametrů je nezbytné kvůli diagnostice možných poruch srdečního rytmu. Pacient musí být až do zotavení pod stálým lékařským dohledem a musí být sledovány jeho vitální funkce.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: diazepiny, oxazepiny a thiazepiny, ATC kód: N05AH03

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

V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů ( $K_i < 100$  nM) pro serotonin  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ , dopamin  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ , cholinergní muskarinové receptory ( $M_1$ - $M_5$ ),  $\alpha_1$  adrenergní a histaminové  $H_1$  receptory. Behaviorální studie na zvířatech prokázaly antagonistické působení olanzapinu na  $5HT$ , dopaminové a cholinergní receptory konzistentní s receptorovým profilem. Olanzapin vykazoval větší *in vitro* afinitu k serotoninovým  $5HT_2$  receptorům než k dopaminovým  $D_2$  receptorům a vyšší  $5HT_2$  než  $D_2$  aktivitu v *in vivo* modelech. Elektrofyzilogické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motoriku. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhybací odpověď v předpovědném testu antipsychotické aktivity v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, t.j. v předpovědném testu motorických nežádoucích účinků. Na rozdíl od některých jiných antipsychotik olanzapin zesilňuje odpověď v "anxiolytickém testu".

Účinnost přípravku ZYPADHERA v léčbě a v udržovací léčbě schizofrenie je shodná s prokázanou účinností perorální formy olanzapinu.

Ve studii pozitronové emisní tomografie (PET) u pacientů léčených přípravkem ZYPADHERA (300 mg/4 týdny) byla na konci 6ti měsíčního období střední obsazenost  $D_2$

receptorů 60% nebo vyšší, což je úroveň shodná s úrovní nacházenou v průběhu léčby perorálním olanzapinem.

Dvě pivotní studie zahrnovaly celkem 1469 pacientů se schizofrenií:

První 8-týdenní placebem kontrolovaná studie byla provedena u dospělých (n=404) pacientů, kteří trpěli akutními psychotickými příznaky. Pacienti byli randomizováni do skupin pro podání injekce přípravku ZYPADHERA 405 mg každé 4 týdny, 300 mg každé 2 týdny, 210 mg každé 2 týdny nebo placebo každé 2 týdny. Doplnková léčba perorálními antipsychotiky nebyla povolena. Celkové skóre škály Positive and Negative Symptom Scores (PANSS) prokázalo signifikantní zlepšení na konci léčebné periody (průměrné změny -22,57, -26,32, -22,49 resp.) oproti počátečním hodnotám (průměrná počáteční celkové skóre PANSS bylo 101) u všech dávek přípravku ZYPADHERA (405 mg každé 4 týdny, 300 mg každé 2 týdny a 210 mg každé 2 týdny) ve srovnání s placebem (průměrná změna -8,51). V průběhu studijních návštěv, průměrná změna celkového skóre PANSS od počátku do konce studie ukázala, že od 3.dne došlo u pacientů ve skupinách s dávkou 300 mg/2 týdny a 405 mg/4 týdny ke statisticky významnému snížení celkového skóre PANSS oproti placebu (-8,6, -8,2 a -5,2 resp.). Ve všech třech skupinách, kterým byl podáván přípravek ZYPADHERA bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení oproti placebu na konci 1. týdne. Tyto výsledky podporují účinnost přípravku ZYPADHERA v průběhu 8 týdnů léčby a terapeutický účinek, který byl pozorován již v 1. týdnu po zahájení léčby přípravkem ZYPADHERA.

Druhá, dlouhodobá klinická studie byla provedena u klinicky stabilizovaných pacientů (n=1065, celkové průměrné skóre PANSS při zahájení bylo od 54,33 až 57,75), kterým byl nejprve podáván perorální olanzapin po dobu 4 až 8 týdnů, a potom byli rozděleni k pokračování v léčbě buď perorálním olanzapinem nebo přípravkem ZYPADHERA po dobu 24 týdnů. Doplnková léčba perorálními antipsychotiky nebyla povolena. Skupiny přípravku ZYPADHERA 150 mg a 300 mg každé 2 týdny (dávkování byly sloučeny pro účely analýzy) a 405 mg každé 4 týdny nebyly horší oproti kombinovaným dávkám 10, 15 a 20 mg perorálního olanzapinu (dávkování byly sloučeny pro účely analýzy) – měřeno procentem exacerbací symptomů schizofrenie (procenta exacerbací byly 10%, 10% a 7% resp.). Exacerbace byla měřena zhoršením položek pozitivní stupnice BPRS odvozené ze škály PANSS a dle počtu hospitalizací pro zhoršení pozitivních psychotických symptomů. Po 24 týdnech od randomizace nebyla kombinovaná skupina s léčbou 150 mg a 300 mg/2 týdny inferiorní oproti skupině s dávkou 405 mg/4 týdny (procento exacerbací bylo 10% pro každou skupinu).

#### Pediatrická populace

Přípravek ZYPADHERA nebyl zkoumán v pediatrické populaci. Zkušenosti s používáním perorálního olanzapinu u dospívajících (od 13 do 17 let věku) jsou omezeny na krátkodobá data o účinnosti u schizofrenie (6 týdnů) a mánie spojené s bipolární poruchou typu I (3 týdny), zahrnující méně než 200 dospívajících. Perorální olanzapin byl užíván ve flexibilní dávce od 2,5 mg při zahájení léčby až po 20 mg/den. V průběhu léčby perorálním olanzapinem došlo u dospívajících k signifikantně vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými. Rozsah změn hladin na lačno celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a prolaktinu (viz body 4.4 a 4.8) byl u dospívajících větší než u dospělých. Údaje o přetrvávání účinku nejsou k dispozici a jsou pouze omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti (viz body 4.4 a 4.8).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

Po jednorázové i.m. injekci přípravku ZYPADHERA začne ve svalu ihned pomalé rozpouštění soli olanzapinu pamoátu, což zajišťuje pomalé kontinuální uvolňování olanzapinu po dobu více než čtyř týdnů. Uvolňování postupně slábne do ztracena v průběhu osmi až dvanácti týdnů. Při zahájení léčby přípravkem ZYPADHERA není zapotřebí přidavná perorální antipsychotická léčba (suplementace) (viz bod 4.2).

Z kombinace profilu uvolňování a dávkovacího schématu (i.m. injekce každé dva nebo čtyři týdny) vyplývá trvalá plazmatická koncentrace olanzapinu. Po každé injekci přípravku ZYPADHERA zůstávají plazmatické koncentrace měřitelné po dobu několika měsíců. Poločas eliminace olanzapinu je po podání přípravku ZYPADHERA 30 dnů ve srovnání s 30 hodinami po perorálním podání. Absorpce a eliminace je dokončena přibližně šest až osm měsíců po poslední injekci.

Olanzapin po perorálním podání je rychle distribuován. Při plazmatické koncentraci 7 až 1 000 ng/ml se olanzapin váže přibližně z 93% na plazmatické bílkoviny. V plazmě je olanzapin navázán na albumin a na  $\alpha_1$  kyselý glykoprotein.

Plazmatická clearance olanzapinu po perorálním podání je nižší u žen (18,9 l/h) oproti mužům (27,3 l/h) a u nekuřáků (18,6 l/h) oproti kuřákům (27,7 l/h). Podobné farmakokinetické rozdíly byly pozorovány mezi muži a ženami a mezi kuřáky a nekuřáky v klinických studiích s přípravkem ZYPADHERA. Nicméně vliv pohlaví nebo kouření na clearance olanzapinu je malý ve srovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci.

Po opakované aplikaci i.m. injekce přípravku ZYPADHERA v dávce 150 až 300 mg každé dva týdny se 10. a 90. percentil ustálené plazmatické koncentrace olanzapinu nacházel mezi 4,2 a 73,2 ng/ml. Plazmatické koncentrace olanzapinu pozorované po podání dávek v rozmezí od 150 mg každé 4 týdny do 300 mg každé 2 týdny dokumentují zvyšující se systémovou expozici olanzapinu s rostoucí dávkou přípravku ZYPADHERA. V průběhu prvních třech měsíců léčby přípravkem ZYPADHERA byla pozorována akumulace olanzapinu, která se však již neprojevovala při dlouhodobém podávání (12 měsíců) u pacientů, kterým byla podávána dávka až 300 mg každé dva týdny.

Specifické studie použití přípravku u starší populace nebyly provedeny. Přípravek ZYPADHERA se nedoporučuje pro léčbu starších pacientů (65 let a více), pokud nebylo při použití perorálního olanzapinu dosaženo dobře tolerovaného a účinného dávkovacího režimu. U zdravých starších jedinců (65 let a více) byl průměrný vylučovací poločas prodloužen v porovnání se zdravými mladšími jedinci (51,8 hod. versus 33,8 hod) a clearance byla snížena (17,5 versus 18,2 l/hod). Farmakokinetická variabilita pozorovaná u starších jedinců je v mezích variability u mladších jedinců. U 44 schizofrenických pacientů starších 65 let nebyl při dávkách 5-20 mg/den pozorován žádný zvláštní výskyt nežádoucích účinků.

Renální insuficience u pacientů (creatininová clearance <10 ml/min) ve srovnání se zdravými jedinci nezpůsobovala významný rozdíl v průměrném poločasu eliminace (37,7 hod. versus 32,4 hod.) nebo clearance (21,2 versus 25,0 l/hod.). Studie rovnováhy ukázala, že přibližně 57% radioaktivně značeného olanzapinu se objevilo v moči převážně jako metabolity. Ačkoli použití přípravku ZYPADHERA nebylo zkoumáno u pacientů s poškozením ledvin, je doporučeno před zahájením léčby přípravkem ZYPADHERA u pacientů s poškozením ledvin nejdříve dosáhnout dobře tolerovaného a účinného dávkovacího režimu při použití perorálního olanzapinu (viz bod 4.2).

U kuřáků s mírným poškozením jater byl průměrný vylučovací poločas perorálního olanzapinu prodloužen (39,3 hod.) a clearance byla snížena (18 l/hod) analogicky ke zdravým nekuřákům (48,8 hod. a 14,1 l/hod.). Ačkoli použití přípravku ZYPADHERA nebylo zkoumáno u pacientů s poškozením jater, je doporučeno před zahájením léčby přípravkem



ZYPADHERA u pacientů s poškozením jater nejdříve dosáhnout dobře tolerovaného a účinného dávkovacího režimu při použití perorálního olanzapinu (viz bod 4.2).

Klinická studie s perorálním olanzapinem nenašla žádné rozdíly farmakokinetických parametrů mezi jedinci bělošské, japonské a čínské populace.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny předklinické studie s monohydrátem olanzapin pamoátu vztahující se k bezpečnosti. Hlavní nálezy získané ve studiích toxicity po opakovaném podání (potkan, pes), v 2-leté studii kancerogenity provedené na potkanech a ve studiích reprodukční toxicity (potkan, králik) byly omezeny na nežádoucí účinky v místě podání, pro které nemohla být stanovena žádná hodnota NOAEL. Nebyly identifikovány žádné nové toxické účinky vycházející ze systémové expozice olanzapinu. Nicméně systémové koncentrace použité v těchto studiích byly menší než účinné hladiny v perorálních studiích, proto jsou níže uvedeny pro referenci informace týkající se perorálního olanzapinu.

#### Akutní toxicita (po jednorázové dávce)

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

#### Toxicita po opakovaném podávání

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

Hematologická toxicita: U všech druhů byly pozorované účinky na hematologické ukazatele, včetně na dávce závislého poklesu počtu cirkulujících leukocytů v krvi u myši a nespecifického poklesu cirkulujících leukocytů v krvi u potkanů. Navzdory tomu nebyl prokázán hematotoxický účinek na kostní dřeň. U několika psů, kterým byla podávána dávka 8 až 10 mg/kg/den (celková expozice olanzapinu [AUC] je 12-15krát vyšší než dostává člověk při dávce 12 mg), se vyvinula reverzibilní neutropenie, trombocytopenie nebo anémie. U psů s cytopenií nebyly pozorované žádné nepříznivé účinky na progenitorové a proliferující buňky kostní dřeně.

#### Reprodukční toxicita

Olanzapin neměl žádný teratogenní účinek. U potkaních samic sedace ovlivnila páření. Estrální cykly byly ovlivněné dávkou 1,1 mg/kg (což je 3-násobek maximální dávky pro člověka) a reprodukční parametry byly u potkanů ovlivněné dávkou 3 mg/kg (což je 9-násobek maximální dávky pro člověka). U potomstva potkanů, kterým byl podáván olanzapin, bylo pozorované opoždění fetálního vývoje a přechodný pokles aktivity.

#### Mutagenita

Olanzapin se neukázal jako mutanogenní nebo klastogenní v žádném ze standardních testů, které zahrnovaly bakteriální testy mutagenity *in vitro* a *in vivo* testy u savců.

#### Kancerogenita

Na základě výsledků studií na myších a potkanech bylo zjištěno, že olanzapin není kancerogenní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Prášek

Bez pomocných látek.

Rozpouštědlo

Sodná sůl kroskarmelosy

Manitol

Polysorbát 80

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po rekonstituci v lahvičce: 24 hodin. Pokud není přípravek ihned použit, musí být důkladně protřepán, aby opět vznikla suspenze. Po natažení z lahvičky do stříkačky by suspenze měla být použita okamžitě.

Chemická a fyzikální stabilita suspenze v lahvičce byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 20-25°C. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek ihned použit. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou odpovědností uživatele a neměly by být za normálních okolností delší než 24 hodin při 20-25°C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Chraňte před chladem nebo mrazem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

210 mg prášek: skleněná lahvička typ I, bromobutylový uzávěr s pertlem rezavé barvy.

Rozpouštědlo 3 ml: skleněná lahvička typ I, butylový uzávěr s pertlem nachové barvy.

Jedna papírová skládačka obsahuje jednu lahvičku s práškem a jednu lahvičku s rozpouštědlem, jednu stříkačku Hypodermic Needle-Pro 3 ml s přednasazenou bezpečnostní jehlou délky 38 mm a průměru 19 G, jednu bezpečnostní jehlu Hypodermic Needle-Pro délky 38 mm a průměru 19 G a jednu bezpečnostní jehlu Hypodermic Needle-Pro délky 50 mm a průměru 19G.

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

**POUZE PRO HLUBOKÉ INTRAMUSKULÁRNÍ GLUTEÁLNÍ PODÁNÍ.  
NEPODÁVEJTE INTRAVENÓZNĚ NEBO SUBKUTÁNNĚ.**

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **Rekonstituce**

### **KROK 1: Příprava**

Je doporučeno používat rukavice, protože přípravek ZYPADHERA může dráždit pokožku.

Rekonstituuje přípravek ZYPADHERA prášek pro přípravu injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním pouze pomocí rozpouštědla pro parenterální použití obsaženém v balení, za použití standardních aseptických postupů pro přípravu parenterálních přípravků.

### **KROK 2: Stanovení potřebného objemu rozpouštědla pro rekonstituci**

Následující tabulka udává množství rozpouštědla pro rekonstituci přípravku ZYPADHERA prášek pro přípravu injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

ZYPADHERA síla (mg)	Objem rozpouštědla pro přidání (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Je důležité si uvědomit, že v lahvičce je rozpouštědla více, než je potřebné k rekonstituci.

### **KROK 3: Rekonstituce přípravku ZYPADHERA**

1. Uvolněte prášek lehkým poklepáním na lahvičku.
2. Rozbalte přibalenou stříkačku Hypodermic Needle-Pro s jehlou s ochranným pouzdem. Odlopněte fólii blistru a vyndejte soupravu. Spolehlivé připojení jehly k soupravě Needle-Pro zajistíte zatlačením jehly a jejím pootočením ve směru hodinových ručiček. Potom sundejte z jehly kryt. Nedodržení těchto pokynů může způsobit poranění jehlou.
3. Natáhněte do injekční stříkačky vypočítaný objem rozpouštědla (viz Krok 2).
4. Vstříkněte rozpouštědlo do lahvičky s práškem.
5. Vtáhněte do stříkačky vzduch pro vyrovnání tlaku v lahvičce.
6. Držte lahvičku uzávěrem nahoru a vytáhněte jehlu tak, aby nedošlo k úniku rozpouštědla.
7. Nasadte na jehlu ochranné pouzdro. Zatlačte jehlu jednou rukou do ochranného pouzdra. Zatlačení jednou rukou proveďte LEHKÝM zatlačením pouzdra proti rovné podložce. **JAKMILE JE POUZDO STISKNUTO, JEHLA SPOLEHLIVĚ ZASKOČÍ DOVNITŘ POUZDRA** (obr.1 a 2).
8. Přesvědčte se zrakem, zda je jehla plně zatlačena do ochranného pouzdra (obrázek 3). Ochranné pouzdro Needle-Pro obsahující jehlu odstraňte ze stříkačky pouze, pokud to vyžaduje zvláštní lékařský postup. Pouzdro odstraňte stisknutím luer koncovky mezi palec a ukazováček. Zbývající prsty udržujte mimo dosah jehly.



Obrázek 1

Obrázek 2

Obrázek 3

9. Opakovaně a důrazně poklepejte lahvičkou o tvrdý povrch chráněný podložkou, dokud nepřestane být přítomnost prášku viditelná (viz obrázek A)



Obrázek A: Pro smíchání důkladně poklepejte

10. Zkontrolujte zrakem, zda v lahvičce nejsou shluky částic. Nesuspendovaný prášek vypadá jako žluté suché shluky částic ulpívající na dně lahvičky. Pokud zůstávají shluky částic v lahvičce, může být zapotřebí další poklepání (viz obrázek B).



Nesuspendováno: viditelné shluky Suspendováno: bez shluků

Obrázek B: Zkontrolujte, zda v lahvičce není nesuspendovaný prášek a v případě potřeby poklepání opakujte.

11. Důkladně lahvičku protřepejte, dokud suspenze nebude mít odpovídající rovnoměrnou barvu a strukturu. Suspendovaný přípravek bude žlutý a neprůhledný (viz obrázek C).



Obrázek C: Důkladně lahvičku protřepejte

Pokud se vytvoří pěna, nechte lahvičku stát, aby se pěna usadila. Pokud není přípravek ihned použit, musí být znovu důkladně protřepeán, aby opět vznikla suspenze. Po rekonstituci je přípravek ZYPADHERA v lahvičce stabilní po dobu 24 hodin.

### **Podání**

#### **KROK 1: Aplikace přípravku ZYPADHERA**

Tato tabulka uvádí konečný objem suspenze přípravku ZYPADHERA pro aplikaci injekce. Koncentrace suspenze je 150 mg/ml olanzapinu.

Dávka (mg)	Konečný objem pro aplikaci injekce (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Rozhodněte, která jehla bude použita k podání injekce pacientovi. Pro obézní pacienty je pro injekci doporučena jehla délky 50 mm:
  - Pokud je pro injekci určena jehla délky 50 mm, nasad'te na stříkačku pro natáhnutí požadovaného objemu suspenze 38 mm jehlu.

- Pokud je pro injekci určena jehla délky 38 mm, nasad'te na stříkačku pro natáhnutí požadovaného objemu suspenze 50 mm jehlu.
2. Pomalu natáhněte zvolené množství. V lahvičce zůstane přebývající množství přípravku.
  3. Nasad'te na jehlu ochranné pouzdro a jehlu ze stříkačky odstraňte.
  4. Před podáním přípravku nasad'te na stříkačku zbývající bezpečnostní jehlu. Jakmile je suspenze natažena z lahvičky, měla by být okamžitě podána.
  5. Zvolte a připravte místo vpichu v hýžd'ové oblasti. **NEPODÁVEJTE INTRAVENÓZNĚ NEBO SUBKUTÁNNĚ.**
  6. Po vpíchnutí jehly do svalu několik sekund aspirujte, abyste se ujistil(a), že se neobjeví krev. Pokud se do stříkačky natáhne krev, stříkačku a dávku znehodno'te a připravte novou dávku. Injekce by se měla aplikovat rovnoměrným nepřerušným tlakem. **INJEKČNÍ MÍSTO NEMASÍRUJTE.**
  7. Nasad'te na jehlu ochranné pouzdro (obrázek 1 a 2).
  8. Lahvičku, stříkačku, jehly a veškeré nepoužité rozpouštědlo znehodno'te podle odpovídajících klinických postupů. Lahvička je určena pro jednorázové použití.

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

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 – 5, NL-3991 RA, Houten, Nizozemsko.

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/08/479/001

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

Datum první registrace: 18/11/2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

MM/YYYY

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>