sp.zn. sukls124693/2017

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EGOLANZA 5 mg potahované tablety
EGOLANZA 7,5 mg potahované tablety
EGOLANZA 10 mg potahované tablety
EGOLANZA 15 mg potahované tablety
EGOLANZA 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Egolanza 5 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje olanzapinum 5 mg (jako olanzapini dihydrochloridum trihydricum 7,03 mg).

Egolanza 7,5 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje olanzapinum 7,5 mg (jako olanzapini dihydrochloridum trihydricum 10,55 mg).

Egolanza 10 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje olanzapinum 10 mg (jako olanzapini dihydrochloridum trihydricum 14,06 mg).

Egolanza 15 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje olanzapinum 15 mg (jako olanzapini dihydrochloridum trihydricum 21,09 mg).

Egolanza 20 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje olanzapinum 20 mg (jako olanzapini dihydrochloridum trihydricum 28,12 mg).

Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna tableta přípravku Egolanza 5 mg obsahuje 40,98 mg monohydrátu laktosy.
Jedna tableta přípravku Egolanza 7,5 mg obsahuje 61,47 mg monohydrátu laktosy.
Jedna tableta přípravku Egolanza 10 mg obsahuje 81,97 mg monohydrátu laktosy.
Jedna tableta přípravku Egolanza 15 mg obsahuje 122,95 mg monohydrátu laktosy.
Jedna tableta přípravku Egolanza 20 mg obsahuje 163,94 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Egolanza 5 mg:
Žluté, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a znakem „E“ a kódem 402 na straně druhé.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Egolanza 7,5 mg:
Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety se znakem „E“ a kódem 403 na jedné straně.

Egolanza 10 mg:
Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety se znakem „E“ a kódem 404 na jedné straně.

Egolanza 15 mg:
Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety se znakem „E“ a kódem 405 na jedné straně.

Egolanza 20 mg:
Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety se znakem „E“ a kódem 406 na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Olanzapin je indikován pro léčbu schizofrenie.

Olanzapin je účinný při udržení klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří na začátku léčby odpověděli zlepšením.

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Schizofrenie: Doporučená počáteční dávka olanzapinu je 10 mg/den.

Manická epizoda: Počáteční dávka je 15 mg v jedné denní dávce v monoterapii nebo 10 mg denně v kombinaci (viz bod 5.1).

Prevence recidivy bipolární poruchy: Doporučená počáteční dávka je 10 mg/den. U pacientů, kteří byli v manické epizodě léčeni olanzapinem, pokračujte pro prevenci rekurence v terapii stejnou dávkou. Pokud se objeví nová manická, smíšená nebo depresivní epizoda, léčba olanzapinem by měla pokračovat (s optimalizací dávky podle potřeby) s přídatnou terapií příznaků poruchy nálady podle klinické indikace.

Během léčby schizofrenie, manických epizod a prevence recidivy bipolární afektivní poruchy může být denní dávkování následně přizpůsobeno na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg/den. Zvýšení na vyšší než doporučenou počáteční dávku je vhodné jen po patřičném opětovném klinickém vyšetření a nemělo by se zpravidla provádět v intervalech kratších než 24 hodin. Při vysazování olanzapinu by se mělo zvážit postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti
U pacientů starších 65 let není běžně nižší počáteční dávka (5 mg/den) nutná, ale měla by být v odůvodněných případech zvážena (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

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

Kuřáci
Nekuřákům ve srovnání s kuřáky není třeba upravovat počáteční dávku a dávkové rozmezí. Metabolismus olanzapinu může být kouřením indukován. Doporučuje se klinické sledování a v případě potřeby může být zváženo zvýšení dávky olanzapinu (viz bod 4.5).

Při přítomnosti více než jednoho faktoru, který zpomaluje metabolizmus (ženské pohlaví, vyšší věk, nekuřák) by se mělo zvážit snížení počáteční dávky. Zvyšování dávek by mělo být obezřetné, i když je indikované. (Viz body 4.5 a 5.2)

Pediatrická populace
Podávání olanzapinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. V krátkodobých studiích u dospívajících pacientů bylo hlášeno ve srovnání se studiemi u dospělých výraznější zvýšení tělesné hmotnosti a větší změny hladin lipidů a prolaktinu (viz bod 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Způsob podání
Perorální podání.
Olanzapin může být podáván bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Při antipsychotické léčbě může trvat několik dní až týdnů, než dojde ke zlepšení klinického stavu pacienta. Po tuto dobu by měl být pacient pod pečlivou kontrolou.

Psychózy a poruchy chování související s demencí
Olanzapin se nedoporučuje u pacientů s psychózou a/nebo poruchami chování souvisejícími s demencí z důvodu zvýšené incidence mortality a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. V placebem kontrolovaných studiích (v trvání 6-12 týdnů) u starších pacientů (průměrný věk 78 let) s psychózou a/nebo poruchami chování souvisejícími s demencí byla u pacientů léčených olanzapinem dvojnásobná incidence úmrtí ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (3,5 % oproti 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, podvyživenost a dehydratace, plicní onemocnění (např. pneumonie, s nebo bez aspirace) nebo současné užívání benzodiazepinů. Avšak vyšší incidence úmrtí u pacientů léčených olanzapinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo byla nezávislá na uvedených rizikových faktorech.

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

Parkinsonova nemoc
Použití olanzapinu na léčbu psychózy související s podáváním dopaminového agonisty u pacientů s Parkinsonovou nemocí se nedoporučuje. V klinických studiích bylo velmi často a s vyšší frekvencí

než u placeba zaznamenáno zhoršení parkinsonské symptomatiky a halucinací (viz bod 4.8) a olanzapin nebyl v léčení psychotických příznaků účinnější než placebo. V těchto studiích museli mít pacienti na začátku studie stabilní nejnižší účinnou dávku antiparkinsonika (dopaminový agonista) a měli být udrženi na stejném antiparkinsoniku a stejné dávce po celou zbývající dobu studie. Počáteční dávka olanzapinu byla 2,5 mg/den a podle uvážení lékaře mohla být titrována do maximální dávky 15 mg/den.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)
NMS je potenciálně život ohrožující stav spojený s podáváním antipsychotik. Vzácné případy označené jako NMS byly rovněž hlášeny v souvislosti s olanzapinem. Klinické příznaky NMS jsou hyperpyrexie, svalová rigidita, alterovaný psychický stav a autonomní nestabilita (nepravidelný puls nebo 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 svědčící o NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, musí být všechna antipsychotika včetně olanzapinu vysazena.

Hyperglykémie a diabetes
Méně často byly hlášeny hyperglykémie a/nebo 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 glukosy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně. U pacientů léčených jakýmikoliv antipsychotickými přípravky, včetně olanzapinu, 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 glukosy. 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 klinických studiích kontrolovaných placebem 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 dyslipidémií a u pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj poruch lipidů. U pacientů léčených jakýmikoliv antipsychotickými přípravky, včetně přípravku Egolanza, 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, zkušenosti během klinických studií ukázaly nízkou incidenci souvisejících příhod. Protože klinické zkušenosti s podáváním olanzapinu u pacientů s jiným souběžným onemocněním jsou omezené, doporučuje se zvýšená pozornost, pokud je olanzapin předepisován pacientům s hypertrofií prostaty, paralytickým ileem nebo podobnými stavy.

Jaterní funkce
Často, obzvlášť v počátcích léčby, bylo pozorováno přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, alanin aminotransferázy (ALT) a aspartát aminotransferázy (AST).
U pacientů s vyšší hladinou ALT a/nebo AST se známkami a příznaky poruchy funkce jater, se sníženou jaterní funkční rezervou v anamnéze 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 léčivé přípravky způsobující neutropenii, u pacientů s anamnézou polékového útlumu kostní dřeně nebo útlumem kostní dřeně způsobeným souběžným onemocněním, radiační

terapií nebo chemoterapií, u pacientů s hypereozinofilií nebo s myeloproliferativní chorobou. Neutropenie byla často hlášena při současném podávání olanzapinu a valproátu (viz bod 4.8).

Přerušení léčby
Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly vzácně (≥ 0,01 % a < 0,1 %) hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nevolnost nebo zvracení.

QT interval
V klinických studiích bylo u pacientů léčených olanzapinem klinicky významné prodloužení QTc intervalu (korekce QT podle Fridericii [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] kdykoliv po vstupním vyšetření u pacientů se vstupní hodnotou QTcF < 500 ms) méně časté (0,1 % až 1 %), bez signifikantních rozdílů v průvodních srdečních příhodách ve srovnání s placebem. Přesto je třeba zvýšené opatrnosti, je-li olanzapin předepisován s léky prodlužujícími QTc interval, obzvlášť u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnesémií.

Tromboembolismus
Časová souvislost léčby olanzapinem a žilního tromboembolismu byla hlášena méně často (≥ 0,1 % a < 1 %). Kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolismu a léčbou olanzapinem nebyl stanoven. Avšak vzhledem k tomu, že u pacientů se schizofrenií jsou často přítomny získané rizikové faktory pro žilní tromboembolismus, měly by být před i během léčby tyto rizikové faktory, např. imobilizace pacientů, rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

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

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

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

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

Náhlá srdeční smrt
V postmarketingových hlášeních s olanzapinem byly zaznamenány případy náhlé srdeční smrti u pacientů léčených olanzapinem. V retrospektivní skupinové studii bylo pozorováno přibližně dvakrát vyšší riziko pravděpodobné náhlé srdeční smrti u pacientů léčených olanzapinem než u pacientů neužívajících antipsychotika. Ve studii bylo riziko užívání olanzapinu srovnatelné s rizikem užívání atypických antipsychotik zahrnutých v souhrnné analýze.

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

Laktosa

Tablety přípravku Egolanza obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami intolerance galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

Indukce CYP1A2
Kouření a karbamazepin mohou ovlivnit metabolizmus 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 metabolizmus olanzapinu. Průměrné zvýšení C_{max} olanzapinu fluvoxaminem bylo 54 % u žen nekuřaček a 77 % u mužů kuřáků. Průměrné zvýšení AUC olanzapinu bylo 52 % u žen a 108 % u mužů. U pacientů užívajících fluvoxamin nebo jiný inhibitor CYP1A2, jako např. ciprofloxacin, je třeba uvážit snížení počáteční dávky olanzapinu. Při zahájení léčby inhibitorem CYP1A2 je třeba uvážit snížení dávek olanzapinu.

Snížení biologické dostupnosti
Aktivní uhlí snižuje biologickou dostupnost olanzapinu po perorálním podání o 50 až 60 %, proto by se mělo užívat nejméně 2 hodiny před nebo po užití olanzapinu.

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

Možnosti ovlivnění účinku jiných léčivých přípravků olanzapinem
Olanzapin může působit proti účinkům přímých a nepřímých agonistů dopaminu.

Olanzapin *in vitro* neinhibuje hlavní izoenzymy CYP450 (např. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočekávají se proto žádné zvláštní interakce, což dokazují i *in vivo* studie, které neprokázaly inhibici metabolizmu 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 při zahájení přídatné medikace olanzapinem byla nutná úprava dávkování.

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Neexistují žádné přiměřené a dobře kontrolované studie u těhotných žen. Pacientky by měly být poučeny, aby lékaře informovaly o těhotenství anebo plánovaném těhotenství během užívání olanzapinu. Avšak kvůli nedostatku zkušeností by měl být olanzapin podávaný v těhotenství pouze tehdy, když jeho prospěšnost vyváží potenciální nebezpečí pro plod.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně olanzapinu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni.

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

Nejčastěji hlášenými (pozorované u ≥1 % pacientů) nežádoucími účinky spojenými s užíváním olanzapinu v klinických studiích byla ospalost, přibývání na váze, eozinofilie, zvýšené hladiny prolaktinu, cholesterolu, glukosy a triglyceridů (viz bod 4.4), glykosurie, zvýšená chuť k jídlu, závratě, akatizie, parkinsonismus, leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4), dyskineze, ortostatická hypotenze, anticholinergní účinky, přechodné asymptomatické zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4), vyrážka, astenie, únava, pyrexie, artralgie, zvýšení alkalické fosfatázy, vysoké hodnoty gama-glutamyltransferázy, vysoké hodnoty kyseliny močové, vysoké hodnoty kreatininfosfokinázy a otoky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků
Následující tabulka podává seznam nežádoucích účinků a laboratorních nálezů pozorovaných ve spontánních hlášeních a v klinických hodnoceních. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.
Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1000 až <1/100), vzácné (≥1/10000 až <1/1000), velmi vzácné (<1/10000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
	Eozinofilie Leukopenie[10] Neutropenie[10]		Trombocytopenie [11]	
Poruchy imunitního systému				

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
		Hypersezitivita[11]		
Poruchy metabolismu a výživy				
Přibývání na váze [1]	Zvýšené hladiny cholesterolu[2,3] Zvýšené hladiny glukosy[4] Zvýšené hladiny triglyceridů[2,5] Glykosurie Zvýšená chuť k jídlu	Vznik nebo exacerbace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4)[11]	Hypotermie[12]	
Poruchy nervového systému				
Ospalost	Závratě Akatizie[6] Parkinsonismus[6] Dyskineze[6]	Křeče, kdy ve většině případů byly hlášeny křeče v anamnéze či jiné rizikové faktory pro vznik křečí[11] Dystonie (včetně okulogyrické krize) [11] Tardivní dyskineze[11] Amnézie[9] Dysartrie Syndrom neklidných nohou	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4)[12] Příznaky z vysazení[7,12]	
Srdeční poruchy				
		Bradykardie Prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachykardie/fibrilace, náhlá smrt (viz bod 4.4)[11]	
Cévní poruchy				
Ortostatická hypotenze[10]		Tromboembolismus (včetně pulmonální embolie a hluboké žilní trombózy), (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
		Epistaxe[9]		
Gastrointestinální poruchy				
	Mírné přechodné anticholinergní účinky včetně obstipace a suché ústní sliznice	Břišní distenze[9]	Pankreatitida[11]	
Poruchy jater a žlučových cest				
	Přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT, AST)		Hepatitida (včetně hepatocelulárního, cholestatického nebo kombinovaného	

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
	obzvlášť na počátku léčby (viz bod 4.4)		poškození jater)[11]	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
	Kožní vyrážka	Fotosenzitivní reakce Alopecie		Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
	Artralgie[9]		Rhabdomyolýza[11]	
Poruchy ledvin a močových cest				
		Inkontinence moči Retence moči Retardace startu močení[11]		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				
				Syndrom z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
	Erektilní dysfunkce u mužů Snížení libida u mužů i žen	Amenorea Zvětšení prsou Galaktorea u žen, Gynekomastie/ zvětšení prsou u mužů	Priapismus[12]	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Astenie Únava Otok Pyrexie[10]			
Vyšetření				
Zvýšené plazmatické hladiny prolaktinu[8]	Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy[10] Vysoká hladina kreatinfosfo-kinázy[11] Vysoké hodnoty gamaglutamyl-transferázy[10] Vysoké hodnoty kyseliny močové[10]	Zvýšená hodnota celkového bilirubinu		

(1) Klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti bylo pozorováno napříč všemi základními kategoriemi dle BMI (Body Mass Index). Po krátkodobé léčbě (medián trvání 47 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % velmi časté (22,2 %), o ≥ 15 % časté (4,2 %) a o ≥ 25 % méně časté

(0,8 %). Při dlouhodobém užívání (nejméně 48 týdnů) bylo u pacientů zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 %, ≥ 15 % a ≥ 25 % velmi časté (64,4 %, 31,7 % resp. 12,3 %).

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

(3) 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.

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

(5) 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.

(6) V klinických studiích byl výskyt parkinsonismu a dystonie u pacientů léčených olanzapinem číselně vyšší, ale statisticky se signifikantně nelišil od placeba. Parkinsonismus, akatizie a dystonie se vyskytly vzácněji při užívání olanzapinu než při užívání titrovaných dávek haloperidolu. Vzhledem k nedostatku podrobných informací o akutních a pozdních extrapyramidových příznacích v anamnéze není možné rozhodnout, zda olanzapin způsobuje tardivní dyskinezi a/nebo další pozdní extrapyramidové příznaky méně často.

(7) Při náhlém přerušení léčby olanzapinem byly hlášeny akutní příznaky jako pocení, nespavost, třes, úzkost, nevolnost a zvracení.

(8) V klinických studiích trvajících až 12 týdnů překročily plazmatické koncentrace prolaktinu horní limit normálního rozmezí přibližně u 30 % pacientů léčených olanzapinem s normální výchozí hodnotou prolaktinu. U většiny těchto pacientů bylo zvýšení obecně mírné a zůstalo pod dvojnásobkem horní hranice normálního rozmezí.

(9) Nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích v integrované databázi olanzapinu.

(10) Posuzováno dle naměřených hodnot z klinických studií v integrované databázi olanzapinu.

(11) Nežádoucí účinek identifikovaný ze spontánních postmarketingových hlášení s četností stanovenou využitím integrované databáze olanzapinu.

(12) Nežádoucí účinek identifikovaný ze spontánních postmarketingových hlášení s četností odhadovanou na horní hranici 95% intervalu spolehlivosti s využitím integrované databáze olanzapinu.

Dlouhodobé užívání (nejméně 48 týdnů)

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

Další informace týkající se specifických populací

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

a inkontinence moči.

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

V jedné klinické studii u pacientů v manické fázi bipolární afektivní poruchy měla léčba valproátem v kombinaci s olanzapinem za následek 4,1% incidenci neutropenie; potenciálně přispívajícím faktorem by mohly být vysoké plazmatické hladiny valproátu. Současné podání olanzapinu s lithiem nebo valproátem vedlo ke zvýšení výskytu (≥ 10 %) tremoru, sucha v ústech, zvýšené chuti k jídlu a přibývání na váze. Poruchy řeči byly také hlášeny často. Při léčbě olanzapinem v kombinaci s lithiem nebo divalproexem došlo v akutní fázi léčby (trvající max. 6 týdnů) ke zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % u 17,4 % pacientů. Dlouhodobá léčba olanzapinem (až 12 měsíců) pro prevenci recidivy u pacientů s bipolární afektivní poruchou byla doprovázena zvýšením tělesné hmotnosti o ≥ 7 % u 39,9 % pacientů.

Pediatrická populace

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

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené s vyšší četností výskytu u dospívajících pacientů (ve věku 13-17 let) oproti dospělým pacientům, nebo nežádoucí účinky identifikované pouze v průběhu krátkodobých klinických hodnocení u dospívajících pacientů. Zdá se, že se klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti (≥ 7 %) ve srovnání s dospělou populací vyskytuje u dospívajících pacientů s vyšší frekvencí. Velikost váhového přírůstku a procento dospívajících, u kterých došlo ke klinicky významnému nárůstu tělesné hmotnosti, byly vyšší při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů) ve srovnání s krátkodobým užíváním.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10).

Poruchy metabolismu a výživy *Velmi časté:* Přibývání na váze[13], zvýšené hladiny triglyceridů[14], zvýšená chuť k jídlu. *Časté:* Zvýšené hladiny cholesterolu[15]
Poruchy nervového systému *Velmi časté:* Sedace (zahrnující: hypersomnii, letargii, ospalost).
Gastrointestinální poruchy *Časté:* Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest *Velmi časté:* Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (ALT/AST; viz bod 4.4).
Vyšetření *Velmi časté:* Snížené hodnoty celkového bilirubinu, zvýšení hodnoty GMT, zvýšení plazmatických hladin prolaktinu[16].

(13) Po krátkodobé studii (medián trvání 22 dnů) bylo zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % z výchozí tělesné hmotnosti (kg) velmi časté (40,6 %), zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 15 % z výchozí tělesné hmotnosti bylo časté (7,1 %) a ≥ 25 % bylo méně časté (2,5 %). Při dlouhodobém užívání (nejméně 24 týdnů), 89,4 % nárůst o ≥ 7 %, 55,3 % nárůst o ≥ 15 % a 29,1 % nárůst o ≥ 25 % z výchozí tělesné hmotnosti.

(14) Pozorováno pro normální počáteční hladiny nalačno (< 1,016 mmol/l), které vzrostly na vysoké (≥ 1,467 mmol/l) a změny počátečních hladin triglyceridů nalačno z hraničních hodnot (≥ 1,016 mmol/l až < 1,467 mmol/l) na vysoké (≥ 1,467 mmol/l).

(15) Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno, kdy došlo ke zvýšení hladin

z normálních (< 4,39 mmol/l) na vysoké (≥ 5,17 mmol/l), byly pozorovány často. Změny počátečních hodnot celkového cholesterolu nalačno z hraničních (≥ 4,39 až < 5,17 mmol/l) na vysoké (≥ 5,17 mmol/l) byly velmi časté.

(16) Zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu bylo hlášeno u 47,4 % dospívajících pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky a příznaky
Mezi velmi časté příznaky předávkování (výskyt > 10 %) patří tachykardie, agitovanost/agresivita, dysartrie, různé extrapyramidové příznaky a snížený stupeň vědomí v rozmezí od sedace až po kóma.

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

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

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

Pediatrická populace
Nejsou k dispozici údaje týkající se dětí a dospívajících.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika; antipsychotika; diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny.
ATC kód: N05AH03.

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

Farmakodynamické účinky
V preklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů (Ki < 100 nM) pro serotoninové $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopaminové D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, cholinergní muskarinové receptory (m_1-m_5), α_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 a vyšší $5HT_2$ než D_2 aktivitu na *in vivo* modelech. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální (A9) dráhy ovládající motorické funkce. Olanzapin oslabuje podmíněnou vyhýbací odpověď, což je známka antipsychotické aktivity, v dávkách nižších než jsou ty, které vyvolávají katalepsii, jev naznačující motorické nežádoucí účinky. Na rozdíl od typických antipsychotik olanzapin zesiluje odpověď v "anxiolytickém testu".

Ve studii pozitronové emisní tomografie (PET) účinku jednorázové dávky (10 mg) u zdravých dobrovolníků obsazoval olanzapin více $5HT_{2A}$ receptory než dopaminové D_2 receptory. Navíc SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) zobrazovací studie odhalila, že obsazenost D_2 receptorů u schizofrenních pacientů odpovídajících na olanzapin byla nižší než u pacientů odpovídajících na jiná antipsychotika a risperidon, zatímco u pacientů odpovídajících na klozapin byla srovnatelná.

Klinická účinnost a bezpečnost
Ve dvou ze dvou placebo kontrolovaných a dvou ze tří srovnávacích studií s aktivním komparátorem s více než 2900 schizofrenními pacienty s pozitivními i negativními symptomy vykazoval olanzapin statisticky významně větší zlepšení jak u negativních, tak i pozitivních symptomů.

V mezinárodní dvojitě zaslepené srovnávací studii zahrnující 1481 pacientů se schizofrenií, shizoafektními a příbuznými chorobami s různými stupni přidružených depresivních symptomů (výchozí hodnota 16,6 na Montgomery-Asberg škále deprese) prokázala prospektivní sekundární analýza skóre změn nálady mezi výchozími a konečnými hodnotami statisticky významné zlepšení (p=0,001) ve prospěch olanzapinu (-6,0) oproti haloperidolu (-3,1).

U pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární afektivní poruchy vykázal olanzapin ve snížení manických symptomů za 3 týdny vyšší účinnost než placebo a valproát semisodium (divalproex). Olanzapin také vykázal srovnatelnou účinnost s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie a deprese po 6 a 12 týdnech. Ve studii u pacientů léčených lithiem nebo valproátem minimálně 2 týdny vedlo přidání olanzapinu v dávce 10 mg (v kombinaci s lithiem nebo valproátem) k větší redukci symptomů mánie než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii za 6 týdnů.

Ve 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě olanzapinem a byli poté randomizováni k užívání olanzapinu nebo placeba, prokázal olanzapin vůči placebu v primárním parametru recidivy bipolární poruchy statisticky významnou superioritu. Olanzapin také vykázal ve srovnání s placebem statisticky významnou výhodu v prevenci recidivy jak mánie, tak deprese.

Ve druhé 12měsíční studii prevence recidivy u pacientů s manickou epizodou, kteří dosáhli remise při léčbě kombinací olanzapinu a lithia a byli poté randomizováni k užívání samotného olanzapinu nebo lithia, byl olanzapin v primárním parametru recidivy bipolární afektivní poruchy statisticky non inferiorní vůči lithiu (olanzapin 30,0 %, lithium 38,3 %; p=0,055).

V 18měsíční studii s kombinovanou léčbou u pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou, kteří byli stabilizováni při léčbě olanzapinem spolu se stabilizátorem nálady (lithium nebo valproát), nebyla dlouhodobá kombinovaná léčba olanzapinem spolu s lithiem nebo valproátem statisticky významně superiorní vůči léčbě samotným lithiem nebo valproátem v prodloužení doby do recidivy bipolární afektivní poruchy definované podle syndromových (diagnostických) kritérií.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Distribuce
Při plazmatické koncentraci 7 až 1000 ng/ml se olanzapin vázal přibližně z 93 % na plazmatické bílkoviny. Olanzapin se váže především na albumin a kyselý α_1-glykoprotein.

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

Eliminace
Po perorálním podání se průměrný poločas vylučování olanzapinu u zdravých jedinců lišil podle věku a pohlaví.

U zdravých starších jedinců (65 let a více) byl průměrný poločas vylučování prodloužený v porovnání se zdravými jedinci mladšími 65 let (51,8 h proti 33,8 h) a clearance byla snížena (17,5 proti 18,2 l/h). Farmakokinetická odchylka pozorovaná u starších jedinců je v mezích odchylek normálních jedinců. U 44 schizofrenických pacientů starších 65 let nebyl při dávkách 5-20 mg/den pozorován žádný zvláštní výskyt nežádoucích účinků.

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

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin (kreatininová clearance < 10 ml/min) nebyl ve srovnání se zdravými subjekty významný rozdíl poločasu eliminace (37,7 oproti 32,4 h) nebo clearance (21,2 oproti 25,0 l/h). Studie rovnováhy ukázala, že přibližně 57 % radioaktivně značeného olanzapinu se objevilo v moči převážně ve formě metabolitů.

Kuřáci
U kuřáků s mírnou poruchou funkce jater byl průměrný poločas vylučování prodloužen (48,8 h oproti 39,3 h) a clearance snížena analogicky ke zdravým nekuřákům (14,1 l/h oproti 18 l/h).

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

Plazmatická clearance olanzapinu je nižší u starších než u mladších jedinců, u žen než u mužů a u

nekuřáků oproti kuřákům. Závažnost vlivu věku, pohlaví a kouření na clearance a poločas vylučování olanzapinu je malá v porovnání s celkovou variabilitou mezi jednotlivci.

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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 myší byla přibližně 210 mg/kg a u potkanů 175 mg/kg. Psi tolerovali jednorázovou perorální dávku 100 mg/kg s nulovou mortalitou. Mezi klinické příznaky patřil útlum, ataxie, třes, zrychlený puls, dušnost, mióza a anorexie. U opic vyvolala jednorázová perorální dávka až do 100 mg/kg vyčerpanost a vyšší dávky částečné bezvědomí.

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

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

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

Mutagenita
Olanzapin se neukázal jako mutagenní 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.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Při použití přípravku Egolanza v souladu s informací o přípravku je nepravděpodobné, že by došlo k nepřijatelnému dopadu na životní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Egolanza 5 mg
Jádro tablety: mikrokrystalická celulosa, monohydrát laktosy (40,98 mg), hyprolosa, krospovidon, magnesium-stearát.
Potah tablety: hypromelosa, chinolinová žluť (E104), potahová soustava opadry-Y-1-7000 bílá (hypromelosa 2910, oxid titaničitý (E171), makrogol 400).

Egolanza 7,5 mg
Jádro tablety: mikrokrystalická celulosa, monohydrát laktosy (61,47 mg), hyprolosa, krospovidon, magnesium-stearát.
Potah tablety: hypromelosa, chinolinová žluť (E104), potahová soustava opadry-Y-1-7000 bílá (hypromelosa 2910, oxid titaničitý (E171), makrogol 400).

Egolanza 10 mg
Jádro tablety: mikrokrystalická celulosa, monohydrát laktosy (81,97 mg), hyprolosa, krospovidon, magnesium-stearát.
Potah tablety: hypromelosa, chinolinová žluť (E104), potahová soustava opadry-Y-1-7000 bílá (hypromelosa 2910, oxid titaničitý (E171), makrogol 400).

Egolanza 15 mg
Jádro tablety: mikrokrystalická celulosa, monohydrát laktosy (122,95 mg), hyprolosa, krospovidon, magnesium-stearát.
Potah tablety: hypromelosa, chinolinová žluť (E104), potahová soustava opadry-Y-1-7000 bílá (hypromelosa 2910, oxid titaničitý (E171), makrogol 400).

Egolanza 20 mg
Jádro tablety: mikrokrystalická celulosa, monohydrát laktosy (163,94 mg), hyprolosa, krospovidon, magnesium-stearát.
Potah tablety: hypromelosa, chinolinová žluť (E104), potahová soustava opadry-Y-1-7000 bílá (hypromelosa 2910, oxid titaničitý (E171), makrogol 400).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Egolanza 5 mg:
28, 42, 49 nebo 56 potahovaných tablet balených v OPA/Al/PVC//Al blistru a papírové krabičce.

Egolanza 7,5 mg:
28, 42, 49 nebo 56 potahovaných tablet balených v OPA/Al/PVC//Al blistru a papírové krabičce.

Egolanza 10 mg:
28, 42, 49 nebo 56 potahovaných tablet balených v OPA/Al/PVC//Al blistru a papírové krabičce.

Egolanza 15 mg:
28, 42, 49 nebo 56 potahovaných tablet balených v OPA/Al/PVC//Al blistru a papírové krabičce.

Egolanza 20 mg:
28, 42, 49 nebo 56 potahovaných tablet balených v OPA/Al/PVC//Al blistru a papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EGIS Pharmaceuticals PLC
H-1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Egolanza 5 mg: 68/499/10-C
Egolanza 7,5 mg: 68/500/10-C
Egolanza 10 mg: 68/501/10-C
Egolanza 15 mg: 68/502/10-C
Egolanza 20 mg: 68/503/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 6. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 4. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 5. 2017