

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapin Krka, 5 mg, tabletki
Olanzapin Krka, 10 mg, tabletki
Olanzapin Krka, 15 mg, tabletki
Olanzapin Krka, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg, 10 mg, 15 mg lub 20 mg olanzapiny (*Olanzapinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Laktoza (mg)	80,9	161,8	242,7	323,5

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Olanzapin Krka, 5 mg, tabletki: okrągłe (średnica 7 mm), obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte tabletki z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami oraz napisem „5”
Olanzapin Krka, 10 mg, tabletki: okrągłe (średnica 9 mm), obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte tabletki z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami oraz napisem „10”
Olanzapin Krka, 15 mg, tabletki: okrągłe (średnica 11 mm), obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte tabletki z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami oraz napisem „15”
Olanzapin Krka, 20 mg, tabletki: okrągłe (średnica 12 mm), obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte tabletki z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami oraz napisem „20”

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długookresowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, którzy wykazali dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu nawrotom zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Schizofrenia: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę.

Epizody manii: dawka początkowa to 15 mg jako dawka pojedyncza w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie nawrotom zaburzenia afektywnego dwubiegunowego: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. U pacjentów, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę) a jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5-20 mg na dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko po ponownej, właściwej ocenie klinicznej i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Mniejsza dawka początkowa (5 mg na dobę) nie jest rutynowo wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, w przypadku istniejących czynników klinicznych (patrz również punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Childa –i Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

Osoby palące tytoń

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.5).

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 i 5.2)

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Znacznie większy przyrost masy ciała oraz większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny zgłaszano podczas krótkotrwałych badań z udziałem młodzieży niż w badaniach z udziałem dorosłych (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić po kilku dniach lub tygodniach. W tym czasie należy dokładnie monitorować stan pacjentów.

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania związane z otępieniem

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zaburzeń krążenia mózgowego. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą związaną z otępieniem i (lub) z zaburzeniami zachowania związanymi z otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była zależna od dawkowania olanzapiny (średnia dobowo dawka 4,4 mg) ani czasem trwania leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującym populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, były wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo, niezależnie od obecności czynników ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia ze strony krążenia mózgowego (np. udar, przemijający napad niedokrwienności), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń ze strony krążenia mózgowego w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% wobec 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zaburzenia krążenia mózgowego, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń ze strony krążenia mózgowego w związku z leczeniem olanzapiną. W czasie prowadzenia tych badań nie ustalono skuteczności olanzapiny.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni te same leki przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg na dobę i następnie zwiększano - w zależności od decyzji badacza - maksymalnie do 15 mg na dobę.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Podczas stosowania olanzapiny również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasocą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie

z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. wykonywać pomiar stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na rok. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt leczniczy Olanzapin Krka, należy obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na kwartał.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany stężeń lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian stężeń lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt leczniczy Olanzapin Krka, należy regularnie badać stężenia lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie co 5 lat.

Aktywność przeciwcholinergiczna

Choć wykazano aktywność antycholinergiczną olanzapiny *in vitro*, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami jest ograniczone, należy zachować ostrożność, przepisując lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i związanymi z nimi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza w początkowym etapie podawania leku. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (w tym wątrobokomórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby oraz mieszaną postać uszkodzenia wątroby), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiegokolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i (lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących leki mogące wywoływać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i (lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku indukowanym przez leki w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku spowodowanym przez współistniejącą chorobę, radioterapię bądź chemioterapię i u pacjentów z hipereozynofilią lub chorobą mieloproliferacyjną. U pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i walproinianem często zgłaszano neutropenię (patrz punkt 4.8).

Przerwanie leczenia

Rzadko ($\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotnie klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF < 500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże należy zachować

ostrożność zalecając jednocześnie stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QTc, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, zmniejszonym stężeniem potasu lub magnezu we krwi.

Żylna zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) zgłaszano przejściowe występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Zależności pomiędzy pojawiającymi się żylnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi a leczeniem olanzapiną nie zostały ustalone. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, wszystkie możliwe czynniki ryzyka żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, np. unieruchomienie, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Ze względu na to, że olanzapina działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność, stosując ją jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą.

Napady drgawek

Należy zachować ostrożność, stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom obniżającym próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez rośnie wraz z czasem trwania leczenia. Dlatego, jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Po odstawieniu leku objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub dopiero wystąpić.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w wieku podeszłym obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiana parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia, związane z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy/galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

Ponieważ olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które mogą wybiórczo indukować lub hamować ten izoenzym, mogą mieć wpływ na właściwości farmakokinetyczne olanzapiny.

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielkie do umiarkowanego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. Wartość C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększała się średnio o 54% u kobiet niepalących tytoniu oraz o 77% u mężczyzn palących tytoń. Wartość AUC zwiększyła się średnio o odpowiednio 52% i 108%. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

Węgiel aktywowany zmniejsza dostępność biologiczną olanzapiny podawanej doustnie o 50% do 60%, i dlatego należy go podawać co najmniej 2 godziny przed przyjęciem lub po przyjęciu olanzapiny.

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie wpływały na właściwości farmakokinetyczne olanzapiny.

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

Olanzapina może wywierać antagonistyczne działanie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących leki mogące hamować aktywność ośrodkowego układu nerwowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny i produktów podawanych w leczeniu choroby Parkinsona u pacjentów z chorobą Parkinsona i otępieniem (patrz punkt 4.4)

Odstęp QTc

Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie olanzapinę z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich badań z grupą kontrolną u kobiet w ciąży. Należy poinformować pacjentki, aby powiadomiły lekarza o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Ze względu na ograniczone doświadczenie u ludzi, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Po urodzeniu, noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym olanzapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie mięśni, obniżone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

Płodność

Wpływ na płodność nie jest znany (dane przedkliniczne, patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługiwanie maszyn, w tym pojazdów mechanicznych, zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli

Najczęściej (u $\geq 1\%$ pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i trójglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawów, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do

<1/10), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
	Eozynofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocytopenia ¹¹	
Zaburzenia układu immunologicznego				
		Nadwrażliwość ¹¹		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²	
Zaburzenia układu nerwowego				
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie ¹¹ Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ Późna dyskineza ¹¹ Amnezja ⁹ Dyzartria Jąkanie ¹¹ Zespół niespokojnych nóg	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) ¹² Objawy odstawiennne ^{7, 12}	
Zaburzenia serca				
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) ¹¹	
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie ortostaticzne ¹⁰		Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
		Krwawienie z nosa ⁹		

Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit				
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcie ⁹	Zapalenie trzustki ¹¹	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
	Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) ¹¹	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie		Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi - DRESS
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
	Ból stawów ⁹		Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) ¹¹	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz ¹¹		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				
				Zespół odstawienny u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm ¹²	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	Astenia			

Bardzo często	Często	Niezbęd często	Rzadko	Nieznana
	Zmęczenie Obrzęk Gorączka ¹⁰			
Badania diagnostyczne				
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatynowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	

¹ Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Wskaźnika Masy Ciała (ang. BMI, Body Mass Index). Po krótkim leczeniu (mediana trwania terapii 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$ występowało bardzo często (22,2%), o $\geq 15\%$ często (4,2%), a o $\geq 25\%$ niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7% i 12,3% pacjentów).

² Średni wzrost stężeń lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

³ Obserwowano zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 5,17$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 6,2$ mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,17$ do $< 6,2$ mmol) do dużych wartości ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często.

⁴ Obserwowano zwiększenie początkowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo ($< 5,56$ mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,56$ do < 7 mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l) występowały bardzo często.

⁵ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,69$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiany stężenia trójglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69$ do $< 2,26$ mmol) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l) występowały bardzo często.

⁶ W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzię i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększającymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych w chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

⁷ W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

⁸ W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy.

⁹ Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

¹⁰ Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

¹¹ Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została określona na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

¹² Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału ufności 95% na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)

Odsetek pacjentów, u których występowały istotne klinicznie zmiany związane ze zwiększeniem masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL lub trójglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększoną częstość występowania zgonów oraz niepożądanych zdarzeń ze strony krążenia mózgowego u pacjentów przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4). Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy. Występowały one częściej w porównaniu z placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skojarzone stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze (>10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie podawania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym było związane ze zwiększeniem masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań klinicznych z porównaniem wpływu leku na młodzież i na dorosłych. Jednak porównano dane z badań z udziałem młodzieży z wynikami badań z udziałem dorosłych.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała

($\geq 7\%$) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość wzrostu masy ciała i odsetek pacjentów w wieku młodzieńczym, u których wystąpiło istotne klinicznie zwiększenie masy ciała, były większe podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie) w porównaniu z obserwowanymi podczas krótkotrwałego leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała ¹³ , zwiększenie stężenia trójglicerydów ¹⁴ , zwiększenie apetytu <i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu ¹⁵
Zaburzenia układu nerwowego <i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność)
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4)
Badania diagnostyczne <i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ¹⁶

¹³ Po krótkotrwałej terapii (mediana trwania 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych (kg) o $\geq 7\%$ występowało bardzo często (40,6%), często zaś o $\geq 15\%$ (7,1%) i o $\geq 25\%$ (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie), wystąpiło zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości początkowych o $\geq 7\%$ u 89,4% pacjentów, o $\geq 15\%$ u 55,3% i o $\geq 25\%$ u 29,1% pacjentów.

¹⁴ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,016$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l). Zmiany stężenia trójglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,016$ do $< 1,467$ mmol) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Często obserwowano zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 4,39$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 4,39$ do $< 5,17$ mmol) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l) występowały bardzo często.

¹⁶ Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania >10%) są: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są: delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie (<2% przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki zgonów po ostrym przedawkowaniu dawki wynoszącej 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50% do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu krążenia w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05AH03.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych.

W badaniach przedklinicznych, olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do receptorów serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅; receptorów α_1 adrenergicznych oraz histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych oraz cholinergicznym, zgodny z profilem wiązania do receptorów. Olanzapina wykazywała większe powinowactwo *in vitro* do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelach *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. PET, Positron Emission Tomography) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż receptorów dopaminowych D₂. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (ang. SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography) u pacjentów chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie

zlokalizowanych w prążkowi receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie innymi środkami przeciwpsychotycznymi i rysperydonem, natomiast porównywalne do tego, jakie obserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

Skuteczność kliniczna

W dwóch na dwa badania kliniczne z grupą kontrolną placebo oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (początkowo średnio 16,6 w Skali Depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,001$) na korzyść olanzapiny (-6,0) w porównaniu z haloperidolem (-3,1).

U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, po trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperidolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem, przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą poprawę objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

W 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po olanzapinie, i których następnie dobrano losowo do grup otrzymujących placebo lub olanzapinę, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Wykazano ponadto statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w zapobieganiu nawrotom manii lub depresji.

W innym 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po terapii olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej niższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (olanzapina 30,0%, lit 38,3%; $p = 0,055$).

W 18-miesięcznym badaniu u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii lub epizodu mieszanego, u których osiągnięto stabilizację po leczeniu skojarzonym olanzapiną i lekiem stabilizującym nastrój (lit lub walproinian), nie stwierdzono statystycznie istotnej przewagi długotrwałego stosowania olanzapiny z litem albo olanzapiny z walproinianem nad stosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnianie nawrotów zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

Dzieci i młodzież

Dane z kontrolowanych badań dotyczących skuteczności u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) są ograniczone do krótkotrwałych badań w schizofrenii (6 tygodni) i manii związanej z chorobą afektywną dwubiegunową (3 tygodnie) u mniej niż 200 pacjentów w wieku młodzieńczym. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, trójglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych z kontrolowanych badań dotyczących utrzymywania się tego wpływu lub bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8). Informacje dotyczące bezpieczeństwa

długotrwałego stosowania są ograniczone głównie do danych z otwartych, niekontrolowanych badań klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Dystrybucja

Stopień wiązania olanzapiny z białkami osocza wynosił około 93% dla zakresu stężeń od około 7 do około 1000 ng/ml. Olanzapina w osoczu wiąże się głównie z albuminami oraz α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegach metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-CYP2D6 biorą udział w tworzeniu metabolitów N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach na zwierzętach wykazały znamienne mniejszą aktywność *in vivo* niż olanzapina. Aktywność farmakologiczna głównie zależy od związku macierzystego - olanzapiny.

Eliminacja

Po podaniu doustnym, średni okres półtrwania olanzapiny w końcowej fazie eliminacji u zdrowych osób różnił się zależnie od wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) średni okres półtrwania olanzapiny w fazie eliminacji był przedłużony w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami (odpowiednio 51,8 i 33,8 godzin), natomiast klirens był zmniejszony (odpowiednio - 17,5 i 18,2 l/godz.). Obserwowana u osób w podeszłym wieku zmienność parametrów farmakokinetycznych utrzymywała się w granicach obserwowanych u osób młodszych. U 44 pacjentów ze schizofrenią, w wieku >65 lat, podawanie olanzapiny w dawkach od 5 do 20 mg na dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem działań niepożądanych.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był nieco dłuższy u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio - 36,7 i 32,3 godziny), klirens natomiast był zmniejszony (odpowiednio - 18,9 i 27,3 l/h). Profil bezpieczeństwa olanzapiny (5-20 mg) zarówno w grupie kobiet (n=467), jak i mężczyzn (n = 869) był porównywalny.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamiennych różnic średniego okresu półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) lub klirensu leku (odpowiednio 21,2 l/godz. i 25,0 l/godz.). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

Niewydolność wątroby

W małym badaniu oceniającym wpływ zaburzeń czynności wątroby u 6 osób z klinicznie istotną marskością wątroby (stopień A (n = 5) i B (n = 1) wg klasyfikacji Child-Pugh) wykazano niewielki wpływ na farmakokinetykę olanzapiny po podaniu doustnym (pojedyncza dawka 2,5 – 7,5 mg). U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano niewielkie zwiększenie klirensu ogólnoustrojowego i krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji w porównaniu z osobami bez zaburzeń czynności wątroby (n = 3). W grupie osób z marskością wątroby było więcej osób palących (4/6; 67%) niż w grupie bez zaburzeń czynności wątroby (0/3; 0%).

Palenie tytoniu

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (mężczyźni i kobiety) średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku był wydłużony (38,6 godz. w stosunku do 30,4 godz.), a klirens zmniejszony (18,6 l/godz. w stosunku do 27,7 l/godz.).

Klirens osoczowy olanzapiny jest mniejszy u osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych, mniejszy u kobiet niż u mężczyzn oraz mniejszy u osób niepalących niż u palących. Jednakże zakres wpływu wieku, płci lub palenia tytoniu na klirens olanzapiny i na okres półtrwania jest mały w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

W badaniach z udziałem osób rasy kaukaskiej, Japończyków oraz Chińczyków, nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy tymi trzema populacjami.

Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat): właściwości farmakokinetyczne olanzapiny są podobne u młodzieży i u osób dorosłych. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była o około 27% większa u młodzieży. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą a osobami dorosłymi uwzględniały mniejszą średnią masę ciała oraz mniejszą liczbę osób palących w grupie młodzieży. Czynniki te mogą wpływać na większą średnią ekspozycję obserwowaną u młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra (po podaniu pojedynczej dawki)

Objawy toksyczności u gryzoni po doustnym podaniu były typowe dla silnie działających neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok, zahamowanie przyrostu masy ciała. Mediana dawki śmiertelnej wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc.

(u szczurów). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały, to sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedynczych dawek doustnych do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy oraz trwających do 1 roku u szczurów i psów, głównymi objawami były: hamowanie aktywności ośrodkowego układu nerwowego, objawy działania antycholinergicznego i obwodowe zaburzenia hematologiczne. Tolerancja prowadziła do hamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wskaźniki wzrostu były zmniejszone po dużych dawkach. Przemijające działania leku, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, to: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczole sutkowym.

Toksyczność hematologiczna: wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie ilości leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie ilości leukocytów u szczurów; jednakże brak jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono przemijającą neutropenię, małopłytkowość lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc. na dobę (całkowite pole pod krzywą [AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12–15 razy większe niż u człowieka otrzymującego dawkę 12 mg). U psów z cytopenią nie stwierdzono działań niepożądanych dotyczących progenitorowych i proliferujących komórek szpiku kostnego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogenne. U szczurów sedacja przejawia się zaburzeniem zdolności samców do kojarzenia się. Cykle płciowe były zaburzone po dawce 1,1 mg/kg mc. (trzykrotność dawki maksymalnej u człowieka), a parametry reprodukcyjne u szczurów po dawce 3 mg/kg mc. (dziewięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

Działanie mutagenne

Olanzapina nie wykazywała działania mutagennego lub klastogennego w pełnym zakresie testów standardowych, w tym w testach mutacji w komórkach bakterii i testach u ssaków *in vitro* i *in vivo*.

Działanie rakotwórcze

Na podstawie wyników badań na myszach i szczurach stwierdzono, że olanzapina nie wykazuje działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza, proszek
Skrobia żelowana kukurydziana
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku

Opakowania: 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: pozwolenie nr 14393
10 mg: pozwolenie nr 14395
15 mg: pozwolenie nr 14396
20 mg: pozwolenie nr 14397

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.10.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.10.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.07.2019