

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olazax 5 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki zawiera 5 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 0,23 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki

Żółte, okrągłe, tabletki ze ściętymi krawędziami, z cyfrą „2” wytłoczoną po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dorośli

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

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

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej:  
zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę.

U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), i jeżeli istnieją wskazania kliniczne – zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest

zalecane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.

#### 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).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Mniejsza dawka początkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo zalecana, jednak powinna być rozważana u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.

#### Płeć

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów płci żeńskiej nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów płci męskiej.

#### Osoby palące

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących.

W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

W przypadku, gdy konieczne jest zwiększanie dawki co 2,5 mg, należy stosować Olanzapine 2,5 tabletki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

### **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 spowodowane otępieniem

Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem. Nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy

pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi 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 spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującym populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, był wiek >65 lat, utrudnienie polykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych 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 zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

#### 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/dobę i następnie zwiększano – w zależności od decyzji badacza – maksymalnie do 15 mg/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

Rzadko zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią 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. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym olanzapinę, należy obserwować pod kątem 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.

### Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu 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 jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym olanzapinę, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

### Aktywność antycholinergiczna

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 podobnymi 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

Bardzo rzadko (<0,01%), 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]  $\geq 500$  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, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, 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.

### Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, bardzo rzadko (<0,01%) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Związek przyczynowy pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie został ustalony. Jednak ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, 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.

Rzadko 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. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, 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. Odległe skutki występowania tych działań niepożądanych nie były badane i pozostają nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### Fenyloalanina

Tabletki Olazax zawierają aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla osób chorych na fenyloketonurię.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

#### Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

Ponieważ olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które wybiórczo indukują lub hamują ten izoenzym mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.

#### Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

#### Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono istotne hamowanie metabolizmu olanzapiny przez fluwoksaminę, która jest specyficznym inhibitorem CYP1A2. Stężenie maksymalne  $C_{max}$  olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn. Pole pod krzywą (AUC) zwiększało się średnio o odpowiednio 52% i o 108%.

W przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy lub innego inhibitora CYP1A2 takiego jak np. 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 podanej doustnie olanzapiny o 50 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zubożających kwas solny (glin, magnez) czy cymetydyna w istotny sposób wpływały na farmakokinetykę 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). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. Potwierdzono to w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu 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 leków 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 laktację**

#### Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy poinformować pacjentkę, aby powiadomiła lekarza o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Ze względu na ograniczone doświadczenie u kobiet w ciąży, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków antypsychotycznych (w tym olanzapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu, który ma nastąpić. Obserwowano pobudzenie, wzmożone 8 napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

#### Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana z mlekiem kobiecym. U niemowląt średnia ekspozycja (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki przyjętej przez matkę (mg/kg mc.).

Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ze względu na to, że olanzapina może wywołać senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby zachowali szczególną ostrożność podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych.

## 4.8 Działania niepożądane

### 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 triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie i obrzęk.

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

|                                            | Bardzo często                       | Często                                                                                                                                                                                                 | Niezbyt często            | Nieznana                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                     | Eozynofilia                                                                                                                                                                                            | Leukopenia<br>Neutropenia | Małopłytkowość                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |                                     |                                                                                                                                                                                                        |                           | Reakcja alergiczna                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> | Zwiększenie masy ciała <sup>1</sup> | Zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>2,3</sup><br><br>Zwiększenie stężenia glukozy <sup>4</sup><br><br>Zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>2,5</sup><br><br>Cukromocz<br><br>Zwiększenie apetytu |                           | Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasową ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4)<br><br>Hipotermia                            |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         | Senność                             | Zawroty głowy<br><br>Akatyzja <sup>6</sup><br><br>Parkinsonizm <sup>6</sup><br><br>Dyskineza <sup>6</sup>                                                                                              |                           | Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie<br><br>Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) |

|                                                          |  |                                                                                                                                                     |                                                             |                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |  |                                                                                                                                                     |                                                             | Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych)<br><br>Późna dyskineza<br><br>Objawy odstawienne <sup>7</sup>                      |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                  |  |                                                                                                                                                     | Bradykardia<br><br>Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4) | Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór<br><br>Nagła śmierć (patrz punkt 4.4)                                           |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                             |  | Niedociśnienie ortostatyczne                                                                                                                        |                                                             | Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)                                            |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |  | Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej                                             |                                                             | Zapalenie trzustki                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |  | Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4) |                                                             | Zapalenie wątroby (w tym wątrobowo komórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |  | Wysypka                                                                                                                                             | Nadwrażliwość na światło<br><br>Łysienie                    |                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |  |                                                                                                                                                     |                                                             | Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych                                                                                    |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |  |                                                                                                                                                     | Nietrzymanie moczu                                          | Uczucie parcia na pęcherz                                                                                                 |
| <b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>                |  |                                                                                                                                                     |                                                             | Noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)                                                                          |

|                                                    |                                                       |                                        |                                                                                           |                                            |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      |                                                       |                                        |                                                                                           | Priapizm                                   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |                                                       | Astenia<br><br>Zmęczenie<br><br>Obrzęk |                                                                                           |                                            |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       | Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>8</sup> |                                        | Duża aktywność fosfokinazy kreatynowej<br><br>Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej |

<sup>1</sup> Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, *Body Mass Index*). W przypadku krótkotrwałego stosowania produktu leczniczego (średni czas trwania kuracji 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (22,2%), zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 15\%$  występowało często (4,2%), a zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 25\%$  występowało niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  występowało bardzo często (odpowiednio 64,4%, 31,7% i 12,3%).

<sup>2</sup> Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

<sup>3</sup> Obserwowane w przypadku 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/l) do dużych wartości ( $\geq 6,2$  mmol/l) występowały bardzo często.

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

<sup>5</sup> 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 triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,69$  do  $< 2,26$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 2,26$  mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>6</sup> 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, akatyzję 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.

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

<sup>8</sup> 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia - powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

#### 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 triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 4-6 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 naczyniowo mózgowych 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 choroby afektywnej dwubiegunowej, 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 chorobą afektywną dwubiegunową 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 porównujących wpływ 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  $< 1/10$ ).

|                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b><br><i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała <sup>9</sup> , zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>10</sup> , zwiększenie apetytu.<br><i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>11</sup> . |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b><br><i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).                                                                                                         |
| <b>Zaburzenie żołądka i jelit</b><br><i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b><br><i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).                                                                                               |
| <b>Badania diagnostyczne</b><br><i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>12</sup> .                                       |

<sup>9</sup> Podczas krótkotrwałego stosowania produktu (średni czas trwania kuracji 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych (kg) o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (40,6%), zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 15\%$  występowało często (7,1%), a zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 25\%$  występowało często (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie), u 89,4% nastąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$ , u 55,3% nastąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 15\%$ , a u 29,1% nastąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 25\%$  w stosunku do wartości początkowych.

<sup>10</sup> 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 triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,016$  do  $< 1,467$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami (częstość >10%) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są: delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, pragnienie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca (<2% przypadków przedawkowania), zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowej dawki nie większej niż 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane może być wdrożenie standardowego postępowania w przedawkowaniu (tzn. Płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50-60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych.

Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie.

Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diazepiny, oksazepiny, tiazepiny, kod ATC: N05A H03.

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 następujących receptorów: serotoninowych 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, cholinergicznym receptorów muskarynowych M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, alfa-1- adrenergicznych i histaminowych receptorów H<sub>1</sub>.

Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów.

W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub> niż dopaminowych D<sub>2</sub> oraz większą aktywność do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż D<sub>2</sub> w modelu *in vivo*.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (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 (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT<sub>2A</sub> niż receptorów dopaminergicznych D<sub>2</sub>.

Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowi receptorów D<sub>2</sub> u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie kłozapiną.

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz w dwóch na trzy badania porównawcze z innym lekiem, obejmujące 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 (średnie wartości 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 haloperydołem (- 3,1). U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, po trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperydołem 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 większe zmniejszenie 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 zrandomizowano do grup otrzymujących placebo lub olanzapinę, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w głównym punkcie końcowym badania jakim był nawrót choroby dwubiegunowej. 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 skojarzonej olanzapiną i litem, i których następnie zrandomizowano do grupy leczonej olanzapiną lub litem w monoterapii, nie wykazano statystycznie istotnej niższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby afektywnej dwubiegunowej (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 choroby afektywnej dwubiegunowej, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

### Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) jest ograniczone. Obejmuje wyniki krótkotrwałych badań skuteczności leczenia schizofrenii (6 tygodni) i epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (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, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego wpływu. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobieg 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. 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 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/h). 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/dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem zdarzeń 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.

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

U palących osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był wydłużony (39,3 godziny), a klirens leku zmniejszony (18,0 l/h) w porównaniu ze zdrowymi, niepalącymi osobami (odpowiednio 48,8 godziny i 14,1 l/h).

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

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

wplywu 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.

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 alfa-1-kwaśną glikoproteiną.

#### Dzieci i młodzież

##### **Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat):**

Farmakokinetyka olanzapiny jest podobna 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 silnych neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok, zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczura).

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 pojedyncze dawki doustne 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. Odwracalne działania leku, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, to: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczoł sutkowym.

#### Toksyczność hematologiczna

Wpływ na parametry hematologiczne, 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 odwracalną neutropenię, małopłytkowość lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc./dobę (całkowite pole pod krzywą [AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12-15 razy większe niż u ludzi otrzymujących 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 teratogennego. 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 przemieszczające 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 karcynogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol E 421  
Celuloza mikrokryształiczna  
Aspartam E 951  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

21 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki 5 mg  
Blistry aluminium/aluminium pakowane w tekturowe pudełko zawierające po 28 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praga 4  
Republika Czeska

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/597/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11.12.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olazax 10 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 10 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka zawiera 0,46 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka

Żółte, okrągłe, tabletki ze ściętymi krawędziami, z literami „OL” wytłoczonymi po jednej stronie i cyfrą „4” wytłoczoną po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dorośli

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

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

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej:  
zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę.

U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), i jeżeli istnieją wskazania kliniczne – zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest zalecane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.

#### 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).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Mniejsza dawka początkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo zalecana, jednak powinna być rozważana u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.

#### Płeć

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów płci żeńskiej nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów płci męskiej.

#### Osoby palące

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących.

W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

W przypadku, gdy konieczne jest zwiększanie dawki co 2,5 mg, należy stosować Olanzapinę 2,5 mg tabletki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

### **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 spowodowane otępieniem

Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem. Nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi 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 spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującym populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, był wiek >65 lat, utrudnienie polykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych 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 zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

### 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/dobę i następnie zwiększano – w zależności od decyzji badacza – maksymalnie do 15 mg/dobę.

### Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpyschotycznych. 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, mioglobulinuria (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 przeciwpyschotyczne, w tym olanzapinę.

### Hiperglikemia i cukrzyca

Rzadko zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią 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. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym olanzapinę, należy obserwować pod kątem 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.

### Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu 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 jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym olanzapinę, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

### Aktywność antycholinergiczna

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 podobnymi 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

Bardzo rzadko (<0,01%), 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]  $\geq 500$  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, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, 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.

### Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, bardzo rzadko (<0,01%) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Związek przyczynowy pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie został ustalony. Jednak ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, 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.

Rzadko 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. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, 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. Odległe skutki występowania tych działań niepożądanych nie były badane i pozostają nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### Fenyloalanina

Tabletki Olazax zawierają aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla osób chorych na fenyloketonurię.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

#### Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

Ponieważ olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które wybiórczo indukują lub hamują ten izoenzym mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.

#### Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

#### Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono istotne hamowanie metabolizmu olanzapiny przez fluwoksaminę, która jest specyficznym inhibitorem CYP1A2. Stężenie maksymalne  $C_{max}$  olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn. Pole pod krzywą (AUC) zwiększało się średnio o odpowiednio 52% i o 108%.

W przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy lub innego inhibitora CYP1A2 takiego jak np. 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 podanej doustnie olanzapiny o 50 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zubożających kwas solny (glin, magnez) czy cymetydyna w istotny sposób wpływały na farmakokinetykę 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). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. Potwierdzono to w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu 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 leków 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 kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy poinformować pacjentkę, aby powiadomiła lekarza o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Ze względu na ograniczone doświadczenie u kobiet w ciąży, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków antypsychotycznych (w tym olanzapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu, który ma nastąpić. Obserwowano pobudzenie, wzmożone 8 napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

#### Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana z mlekiem kobiecym. U niemowląt średnia ekspozycja (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki przyjętej przez matkę (mg/kg mc.).

Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ze względu na to, że olanzapina może wywołać senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby zachowali szczególną ostrożność podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych.

## 4.8 Działania niepożądane

### 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 triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie i obrzęk.

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

|                                            | Bardzo często                       | Często                                                                                                                                                                                                 | Niezbyt często            | Nieznana                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                     | Eozynofilia                                                                                                                                                                                            | Leukopenia<br>Neutropenia | Małopłytkowość                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |                                     |                                                                                                                                                                                                        |                           | Reakcja alergiczna                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> | Zwiększenie masy ciała <sup>1</sup> | Zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>2,3</sup><br><br>Zwiększenie stężenia glukozy <sup>4</sup><br><br>Zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>2,5</sup><br><br>Cukromocz<br><br>Zwiększenie apetytu |                           | Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasową ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4)<br><br>Hipotermia                            |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         | Senność                             | Zawroty głowy<br><br>Akatyzja <sup>6</sup><br><br>Parkinsonizm <sup>6</sup><br><br>Dyskineza <sup>6</sup>                                                                                              |                           | Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie<br><br>Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) |

|                                                          |  |                                                                                                                                                     |                                                             |                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |  |                                                                                                                                                     |                                                             | Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych)<br><br>Późna dyskineza<br><br>Objawy odstawienne <sup>7</sup>                      |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                  |  |                                                                                                                                                     | Bradykardia<br><br>Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4) | Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór<br><br>Nagła śmierć (patrz punkt 4.4)                                           |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                             |  | Niedociśnienie ortostatyczne                                                                                                                        |                                                             | Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)                                            |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |  | Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej                                             |                                                             | Zapalenie trzustki                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |  | Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4) |                                                             | Zapalenie wątroby (w tym wątrobowo komórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |  | Wysypka                                                                                                                                             | Nadwrażliwość na światło<br><br>Łysienie                    |                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |  |                                                                                                                                                     |                                                             | Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych                                                                                    |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |  |                                                                                                                                                     | Nietrzymanie moczu                                          | Uczucie parcia na pęcherz                                                                                                 |
| <b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>                |  |                                                                                                                                                     |                                                             | Noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)                                                                          |

|                                                    |                                                       |                                        |                                                                                           |                                            |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      |                                                       |                                        |                                                                                           | Priapizm                                   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |                                                       | Astenia<br><br>Zmęczenie<br><br>Obrzęk |                                                                                           |                                            |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       | Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>8</sup> |                                        | Duża aktywność fosfokinazy kreatynowej<br><br>Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej |

<sup>1</sup> Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, *Body Mass Index*). W przypadku krótkotrwałego stosowania produktu leczniczego (średni czas trwania kuracji 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (22,2%), zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 15\%$  występowało często (4,2%), a zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 25\%$  występowało niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  występowało bardzo często (odpowiednio 64,4%, 31,7% i 12,3%).

<sup>2</sup> Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

<sup>3</sup> Obserwowane w przypadku 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/l) do dużych wartości ( $\geq 6,2$  mmol/l) występowały bardzo często.

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

<sup>5</sup> 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 triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,69$  do  $< 2,26$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 2,26$  mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>6</sup> 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, akatyzję 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.

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

<sup>8</sup> 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia - powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

#### 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 triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 4-6 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 naczyniowo mózgowych 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 choroby afektywnej dwubiegunowej, 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 chorobą afektywną dwubiegunową 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 porównujących wpływ 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  $< 1/10$ ).

|                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b><br><i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała <sup>9</sup> , zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>10</sup> , zwiększenie apetytu.<br><i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>11</sup> . |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b><br><i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).                                                                                                         |
| <b>Zaburzenie żołądka i jelit</b><br><i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b><br><i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).                                                                                               |
| <b>Badania diagnostyczne</b><br><i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>12</sup> .                                       |

<sup>9</sup> Podczas krótkotrwałego stosowania produktu (średni czas trwania kuracji 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych (kg) o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (40,6%), zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 15\%$  występowało często (7,1%), a zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 25\%$  występowało często (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie), u 89,4% nastąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$ , u 55,3% nastąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 15\%$ , a u 29,1% nastąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 25\%$  w stosunku do wartości początkowych.

<sup>10</sup> 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 triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,016$  do  $< 1,467$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami (częstość >10%) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są: delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, pragnienie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca (<2% przypadków przedawkowania), zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowej dawki nie większej niż 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane może być wdrożenie standardowego postępowania w przedawkowaniu (tzn. Płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50-60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych.

Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie.

Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diazepiny, oksazepiny, tiazepiny, kod ATC: N05A H03.

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 następujących receptorów: serotoninowych 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, cholinergicznym receptorów muskarynowych M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, alfa-1- adrenergicznych i histaminowych receptorów H<sub>1</sub>.

Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów.

W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub> niż dopaminowych D<sub>2</sub> oraz większą aktywność do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż D<sub>2</sub> w modelu *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 (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT<sub>2A</sub> niż receptorów dopaminergicznych D<sub>2</sub>.

Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowi receptorów D<sub>2</sub> u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz w dwóch na trzy badania porównawcze z innym lekiem, obejmujące 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 (średnie wartości 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 haloperydołem (- 3,1). U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, po trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperydołem 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 większe zmniejszenie 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 zrandomizowano do grup otrzymujących placebo lub olanzapinę, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w głównym punkcie końcowym badania jakim był nawrót choroby dwubiegunowej. 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 skojarzonej olanzapiną i litem, i których następnie zrandomizowano do grupy leczonej olanzapiną lub litem w monoterapii, nie wykazano statystycznie istotnej niższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby afektywnej dwubiegunowej (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 choroby afektywnej dwubiegunowej, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

### Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) jest ograniczone. Obejmuje wyniki krótkotrwałych badań skuteczności leczenia schizofrenii (6 tygodni) i epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (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, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego wpływu. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobieg 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. 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 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/h). 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/dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem zdarzeń 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.

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

U palących osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był wydłużony (39,3 godziny), a klirens leku zmniejszony (18,0 l/h) w porównaniu ze zdrowymi, niepalącymi osobami (odpowiednio 48,8 godziny i 14,1 l/h).

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

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.

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 alfa-1-kwaśną glikoproteiną.

#### Dzieci i młodzież

##### **Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat):**

Farmakokinetyka olanzapiny jest podobna 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 silnych neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok, zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczura).

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 pojedyncze dawki doustne 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. Odwracalne 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 parametry hematologiczne, 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 odwracalną neutropenię, malopytkowość lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc./dobę (całkowite pole pod krzywą [AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12-15 razy większe niż u ludzi otrzymujących 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 teratogennego. 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 karcynogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol E 421  
Celuloza mikrokryształiczna  
Aspartam E 951  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

21 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki 10 mg  
Blistry aluminium/aluminium pakowane w tekturowe pudełko zawierające po 28 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praga 4  
Republika Czeska

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/597/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11.12.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olazax 20 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki zawiera 20 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 0,92 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka

Żółte, okrągłe, tabletki ze ściętymi krawędziami, z literami „OL” wytłoczonymi po jednej stronie i cyfrą „6” wytłoczoną po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dorośli

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

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

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej:  
zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę.

U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), i jeżeli istnieją wskazania kliniczne – zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest zalecane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.

#### 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).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Mniejsza dawka początkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo zalecana, jednak powinna być rozważana u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.

#### Płeć

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów płci żeńskiej nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów płci męskiej.

#### Osoby palące

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących.

W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

W przypadku, gdy konieczne jest zwiększanie dawki co 2,5 mg, należy stosować Olanzapine 2,5 mg tabletki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

### **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 spowodowane otępieniem

Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem. Nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi 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 spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującym populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, był wiek >65 lat, utrudnienie polykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienności), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych 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 zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

#### 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 psychiatrycznych.

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/dobę i następnie zwiększano – w zależności od decyzji badacza – maksymalnie do 15 mg/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

Rzadko zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią 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. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym olanzapinę, należy obserwować pod kątem 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.

#### Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu 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 jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym olanzapinę, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

#### Aktywność antycholinergiczna

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 podobnymi 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

Bardzo rzadko (<0,01%), 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]  $\geq 500$  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, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, 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.

#### Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, bardzo rzadko (<0,01%) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Związek przyczynowy pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie został ustalony. Jednak ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, 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.

Rzadko 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. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, 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. Odległe skutki występowania tych działań niepożądanych nie były badane i pozostają nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### Fenyloalanina

Tabletki Olazax zawierają aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla osób chorych na fenyloketonurię.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

#### Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

Ponieważ olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które wybiórczo indukują lub hamują ten izoenzym mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.

#### Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

#### Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono istotne hamowanie metabolizmu olanzapiny przez fluwoksaminę, która jest specyficznym inhibitorem CYP1A2. Stężenie maksymalne  $C_{max}$  olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn. Pole pod krzywą (AUC) zwiększało się średnio o odpowiednio 52% i o 108%.

W przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy lub innego inhibitora CYP1A2 takiego jak np. 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 podanej doustnie olanzapiny o 50 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zubożniających kwas solny (glin, magnez) czy cymetydyna w istotny sposób wpływały na farmakokinetykę 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). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. Potwierdzono to w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu 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 leków 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 kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy poinformować pacjentkę, aby powiadomiła lekarza o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Ze względu na ograniczone doświadczenie u kobiet w ciąży, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków antypsychotycznych (w tym olanzapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu, który ma nastąpić. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

#### Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana z mlekiem kobiecym. U niemowląt średnia ekspozycja (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki przyjętej przez matkę (mg/kg mc.).

Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ze względu na to, że olanzapina może wywołać senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby zachowali szczególną ostrożność podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych.

## 4.8 Działania niepożądane

### 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 triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie i obrzęk.

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

|                                            | <b>Bardzo często</b>                | <b>Często</b>                                                                                                                                                                                          | <b>Niezbyt często</b>     | <b>Nieznana</b>                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                     | Eozynofilia                                                                                                                                                                                            | Leukopenia<br>Neutropenia | Małopłytkowość                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |                                     |                                                                                                                                                                                                        |                           | Reakcja alergiczna                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> | Zwiększenie masy ciała <sup>1</sup> | Zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>2,3</sup><br><br>Zwiększenie stężenia glukozy <sup>4</sup><br><br>Zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>2,5</sup><br><br>Cukromocz<br><br>Zwiększenie apetytu |                           | Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicią ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4)<br><br>Hipotermia                           |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         | Senność                             | Zawroty głowy<br><br>Akatyzja <sup>6</sup><br><br>Parkinsonizm <sup>6</sup><br><br>Dyskineza <sup>6</sup>                                                                                              |                           | Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie<br><br>Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) |

|                                                          |  |                                                                                                                                                     |                                                             |                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |  |                                                                                                                                                     |                                                             | Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych)<br><br>Późna dyskineza<br><br>Objawy odstawienne <sup>7</sup>                      |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                  |  |                                                                                                                                                     | Bradykardia<br><br>Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4) | Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór<br><br>Nagła śmierć (patrz punkt 4.4)                                           |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                             |  | Niedociśnienie ortostatyczne                                                                                                                        |                                                             | Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)                                            |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |  | Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej                                             |                                                             | Zapalenie trzustki                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |  | Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4) |                                                             | Zapalenie wątroby (w tym wątrobowo komórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |  | Wysypka                                                                                                                                             | Nadwrażliwość na światło<br><br>Łysienie                    |                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |  |                                                                                                                                                     |                                                             | Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych                                                                                    |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |  |                                                                                                                                                     | Nietrzymanie moczu                                          | Uczucie parcia na pęcherz                                                                                                 |
| <b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>                |  |                                                                                                                                                     |                                                             | Noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)                                                                          |

|                                                    |                                                       |                                        |                                                                                           |                                            |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      |                                                       |                                        |                                                                                           | Priapizm                                   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |                                                       | Astenia<br><br>Zmęczenie<br><br>Obrzęk |                                                                                           |                                            |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       | Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>8</sup> |                                        | Duża aktywność fosfokinazy kreatynowej<br><br>Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej |

<sup>1</sup> Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, *Body Mass Index*). W przypadku krótkotrwałego stosowania produktu leczniczego (średni czas trwania kuracji 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (22,2%), zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 15\%$  występowało często (4,2%), a zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 25\%$  występowało niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  występowało bardzo często (odpowiednio 64,4%, 31,7% i 12,3%).

<sup>2</sup> Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

<sup>3</sup> Obserwowane w przypadku 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/l) do dużych wartości ( $\geq 6,2$  mmol/l) występowały bardzo często.

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

<sup>5</sup> 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 triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,69$  do  $< 2,26$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 2,26$  mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>6</sup> 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, akatyzję 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.

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

<sup>8</sup> 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia - powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

#### 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 triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 4-6 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 naczyniowo mózgowych 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 choroby afektywnej dwubiegunowej, 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 chorobą afektywną dwubiegunową 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 porównujących wpływ 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  $< 1/10$ ).

|                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b><br><i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała <sup>9</sup> , zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>10</sup> , zwiększenie apetytu.<br><i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>11</sup> . |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b><br><i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).                                                                                                         |
| <b>Zaburzenie żołądka i jelit</b><br><i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b><br><i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).                                                                                               |
| <b>Badania diagnostyczne</b><br><i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>12</sup> .                                       |

<sup>9</sup> Podczas krótkotrwałego stosowania produktu (średni czas trwania kuracji 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych (kg) o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (40,6%), zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 15\%$  występowało często (7,1%), a zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 25\%$  występowało często (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie), u 89,4% nastąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$ , u 55,3% nastąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 15\%$ , a u 29,1% nastąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 25\%$  w stosunku do wartości początkowych.

<sup>10</sup> 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 triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,016$  do  $< 1,467$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami (częstość >10%) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są: delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, pragnienie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca (<2% przypadków przedawkowania), zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowej dawki nie większej niż 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane może być wdrożenie standardowego postępowania w przedawkowaniu (tzn. Płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50-60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych.

Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie.

Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diazepiny, oksazepiny, tiazepiny, kod ATC: N05A H03.

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 następujących receptorów: serotoninowych 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, cholinergicznym receptorów muskarynowych M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, alfa-1- adrenergicznych i histaminowych receptorów H<sub>1</sub>.

Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów.

W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub> niż dopaminowych D<sub>2</sub> oraz większą aktywność do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż D<sub>2</sub> w modelu *in vivo*.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (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 (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT<sub>2A</sub> niż receptorów dopaminergicznych D<sub>2</sub>.

Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowi receptorów D<sub>2</sub> u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz w dwóch na trzy badania porównawcze z innym lekiem, obejmujące 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 (średnie wartości 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 haloperydołem (- 3,1). U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, po trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperydołem 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 większe zmniejszenie 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 zrandomizowano do grup otrzymujących placebo lub olanzapinę, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w głównym punkcie końcowym badania jakim był nawrót choroby dwubiegunowej. 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 skojarzonej olanzapiną i litem, i których następnie zrandomizowano do grupy leczonej olanzapiną lub litem w monoterapii, nie wykazano statystycznie istotnej niższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby afektywnej dwubiegunowej (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 choroby afektywnej dwubiegunowej, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

#### Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) jest ograniczone. Obejmuje wyniki krótkotrwałych badań skuteczności leczenia schizofrenii (6 tygodni) i epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (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, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego wpływu. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu 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. 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 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/h). 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/dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem zdarzeń 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.

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

U palących osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był wydłużony (39,3 godziny), a klirens leku zmniejszony (18,0 l/h) w porównaniu ze zdrowymi, niepalącymi osobami (odpowiednio 48,8 godziny i 14,1 l/h).

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

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.

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 alfa-1-kwaśną glikoproteiną.

### Dzieci i młodzież

#### **Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat):**

Farmakokinetyka olanzapiny jest podobna 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 silnych neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok, zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczura).

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 pojedyncze dawki doustne 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. Odwracalne działania leku, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, to: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczołach sutkowymi.

#### Toksyczność hematologiczna

Wpływ na parametry hematologiczne, 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 odwracalną neutropenię, małopłytkowość lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc./dobę (całkowite pole pod krzywą [AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12-15 razy większe niż u ludzi otrzymujących 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 teratogennego. 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 karcynogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol E 421  
Celuloza mikrokryształiczna  
Aspartam E 951  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

21 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry aluminium/aluminium pakowane w tekturowe pudełko zawierające po 28 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praga 4  
Republika Czeska

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/597/005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11.12.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>