CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ASTERILON 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg olanzapiny
Substancje pomocnicze: każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 230,30 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Żółte, okrągłe, płaskie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli
Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długookresowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź terapeutyczną na leczenie wstępne.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w profilaktyce nawrotów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli
Schizofrenia: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg/dobę.

Epizod manii: dawka początkowa wynosi w monoterapii 15 mg na dobę w dawce pojedynczej lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej (patrz punkt 5.1).
Zapobieganie nawrotom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. W przypadku pacjentów, którzy otrzymują olanzapinę w leczeniu epizodów manii, stosuje się tę samą dawkę w ramach leczenia podtrzymującego w celu zapobiegania nawrotom. W przypadku pojawienia się nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując dawkę), i jeśli istnieją wskazania kliniczne włączyć dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

W zakresie leczenia schizofrenii, epizodów manii i profilaktyki nawrotów zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, dawka dobowa może być korygowana na podstawie indywidualnego stanu klinicznego w zakresie od 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad zalecaną dawkę początkową jest możliwe wyłącznie po przeprowadzeniu ponownej oceny klinicznej i powinno na ogół odbywać się w odstępach nie mniejszych niż 24 godziny.
Olanzapinę można podawać bez względu na posiłki, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku odstawiania olanzapiny należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej ASTERILON należy włożyć do ust, tam szybko rozpuści się w ślinie i może być łatwo połknięta. Usunięcie z ust nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest wrażliwa, dlatego należy ją zażyć niezwłocznie po wyjęciu z blistra. Alternatywnie tabletka może być rozpuszczona tuż przed podaniem w pełnej szklance wody lub innego napoju (sok pomarańczowy, sok jabłkowy, mleko lub kawa).
Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek powlekanych, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Dawka i częstotliwość podania leku jest taka sama jak w przypadku olanzapiny w postaci tabletek powlekanych. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana alternatywnie w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek powlekanych.

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. Podczas krótkotrwałych badań z udziałem młodzieży zgłaszano znacznie większy przyrost masy ciała, większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny, niż w badaniach z udziałem dorosłych (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Mniejsza dawka początkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo wskazana w przypadku osób w wieku powyżej 65. roku życia, jednak należy ją rozważyć, jeżeli dane kliniczne to uzasadniają (patrz również punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby
U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie niższej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość wątroby, stopień A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

Płeć
Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek nie wymagają rutynowej korekty u kobiet w porównaniu z mężczyznami.

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

U niektórych pacjentów metabolizm olanzapiny może być spowolniony w związku z jednoczesnym występowaniem różnych czynników (płeć żeńska, podeszły wiek, osoba

niepaląca). U tych pacjentów należy rozważyć zmniejszenie początkowej dawki dobowej. Zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.

W przypadku, gdy wymagane jest zwiększenie dawki o 2,5 mg powinny być zastosowane tabletki powlekane LAZAPIX.

(Patrz także punkt 4.5 i 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub 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 i nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności i ryzyka wystąpienia zdarzenia naczyniowo-mózgowego. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (o czasie trwania 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą związaną z otępieniem i (lub) zaburzeniami zachowania, zaobserwowano dwukrotny wzrost częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,5% w porównaniu do 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była związana z dawką olanzapiny (średnia dawka dobowa 4,4 mg) ani czasem trwania leczenia. Czynnikami ryzyka predysponującymi populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności były: wiek >65 lat, trudności w połykaniu, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Śmiertelność u pacjentów leczonych olanzapiną była wyższa niż w grupie pacjentów leczonej placebo, niezależnie od tych czynników.

W tych samych badaniach klinicznych, odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (CVAE, np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Zaobserwowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 1,3% w porównaniu do 0,4%,). U wszystkich pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie naczyniowo-mózgowe, zarówno u leczonych olanzapiną jak i otrzymujących placebo stwierdzono istnienie czynników ryzyka. Wiek >75 lat i naczyniowy lub mieszany typ otępienia zostały zdefiniowane jako czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanego zdarzenia naczyniowo-mózgowe w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została w tych badaniach ustalona.

Choroba Parkinsona
Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. Badania kliniczne wykazały nasilenie objawów choroby Parkinsona i wystąpienie omamów, które zgłaszano bardzo

często, o wiele częściej niż w grupie placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych, u pacjentów na początku uzyskiwano stabilizację choroby Parkinsona najniższą skuteczną dawką leku przeciwko chorobie Parkinsona (agonista dopaminy) i stosowano ten sam lek i te same jego dawki przez całe badanie. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg/dobę i w zależności od decyzji badacza zwiększano ją maksymalnie do 15 mg/dobę.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)
ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Zgłaszano rzadkie przypadki jego wystąpienia w trakcie leczenia olanzapiną. Objawami klinicznymi 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 kreatyninowej, mioglobinuria (rabdomioliza), ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o nie wyjaśnionej przyczynie, bez innych objawów klinicznych ZZN, wszystkie leki przeciwpsychotyczne, włącznie z olanzapiną należy odstawić.

Hiperglikemia i cukrzyca
Rzadko zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach, raportowano uprzednie zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym olanzapinę, należy obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Zmiany stężenia lipidów
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w zakresie 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym olanzapinę, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

Aktywność antycholinergiczna
Chodź wykazano działanie antycholinergiczne olanzapiny w warunkach *in vitro*, doświadczenia z badań klinicznych wykazały małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane z olanzapiną u pacjentów z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu tego leku pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i schorzeniami pokrewnym.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych: aminotransferazy alaninowej AlAT i aminotransferazy asparaginianowej AspAT, szczególnie na początku leczenia. Należy zachować ostrożność 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 rezerwową wątroby oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności AlAT i (lub) AspAT w trakcie leczenia, należy wykonać badania kontrolne i rozważyć zmniejszenie dawki. U pacjentów, u których zdiagnozowano zapalenie wątroby (w tym wątrobokomórkowe, cholestatyczne lub postać mieszaną uszkodzenia wątroby), leczenie olanzapiną należy przerwać.

Neutropenia
Należy zachować ostrożność u pacjentów z niską liczbą leukocytów i (lub) granulocytów obojętnochłonnych bez względu na ich przyczynę, u pacjentów otrzymujących 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 choroba współistniejącą, radioterapią lub chemioterapią oraz u pacjentów z hipereozynofilią lub z choroba mieloproliferacyjną. Neutropenia była często zgłaszana u pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i kwasem walproinowym (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 OT
W badaniach klinicznych, istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów odstępem QTcF<500 msec przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% to 1%), bez istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo. Jednak, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowani olanzapiny i leków, które wydłużają odstęp QTc, szczególnie 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 wystąpieniem zakrzepu z zatorami w układzie żylnym i leczeniem olanzapiną nie został ustalony. Jednakże, u pacjentów ze schizofrenią, gdzie często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym takie jak np. unieruchomienie, należy rozpoznać je wszystkie wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego
Z uwagi na to, że olanzapina działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując ją jednocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy

układ nerwowy i z alkoholem. W badaniach *in vitro* wykazano antagonizmu olanzapiny z dopaminą, dlatego olanzapina może antagonizować efekt bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Napady drgawek
Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych działaniu czynników obniżających próg drgawkowy. U pacjentów leczonych olanzapiną napady drgawkowe były zgłaszane rzadko. U większości tych pacjentów, stwierdzano drgawki w wywiadzie 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. Jednak ryzyko wystąpienia dyskinezy późnej wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, i dlatego jeżeli pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe dyskinezy późnej u pacjenta leczonego olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Objawy te mogą się przejściowo pojawić lub ulec nasileniu po zakończeniu leczenia.

Niedociśnienia ortostatyczne
U pacjentów w wieku podeszłym obserwowano w badaniach klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatyczne. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
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 punkt 4.8 i 5.1).

Laktoza
Tabletki ASTRILON zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami inne rodzaje interakcji

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 wpływać 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 monitorowanie stanu klinicznego jest zalecane, a w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2
Wykazano, że fluwoksamina, specyficzny inhibitor CYP1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. Stężenie Cmax dla olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn. Pole pod krzywą (AUC) dla olanzapiny zwiększało się średnio o odpowiednio 52% i 108%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny u pacjentów, u których stosowana jest fluwoksamina lub inny inhibitor CYP1A2, taki jak cyprofloksacyna. Po rozpoczęciu 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 przyjmowany co najmniej 2 godziny przed lub po podaniu olanzapiny. Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncza dawka środków zobojętniających kwas solny (glin, magnez) lub cymetydyna w sposób istotny wpływały na farmakokinetykę olanzapiny.

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze
Olanzapina może wywierać efekt antagonistyczny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Olanzapina nie hamuje w warunkach *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). W związku z tym nie należy się spodziewać żadnej szczególnej interakcji. Potwierdzono to w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vivo,* które nie wykazały hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (główny szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepamu (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej jednocześnie z solami litu i biperydenem.

Monitorowanie terapeutycznych stężeń osoczowych kwasu walproinowego nie wykazało, aby dawka kwasu walproinowego wymagała zmiany po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego
Należy zachować ostrożność u pacjentów pijących alkohol lub stosujących leki, które mogą hamować aktywność ośrodkowego układu nerwowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny i preparatów stosowanych 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 Ciąża i laktacja

Nie przeprowadzono odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Pacjentkom należy zalecić, aby powiadomiły lekarza prowadzącego o planowaniu ciąży lub zajściu w

ciążę w trakcie leczenia olanzapiną. Ze względu na ograniczone doświadczenie u kobiet w ciąży, olanzapina powinna być stosowana w ciąży wyłącznie w przypadku, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

W badaniach z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina przenika do mleka. Średnia ekspozycja niemowlęcia (mg/kg mc) w staniem stacjonarnym została oszacowana na 1,8% dawki olanzapiny, jaka przyjęła matka (mg/kg mc.).
Pacjentki należy poinstruować, aby nie karmiły piersią, jeżeli stosują olanzapinę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu olanzapiny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponieważ olanzapina może wywoływać senność i zawroty głowy, należy uprzedzić pacjentów o konieczności zachowania szczególnej ostrożności podczas obsługiwania urządzeń mechanicznych, prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli
Najczęściej (u ≥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, akatyzja, 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 działania niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i	Zwiększenie masy ciała[1]	Zwiększenie stężenia		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie

odżywiania		cholesterolu[2,3] Zwiększenie stężenia glukozy[4] Zwiększenie stężenia triglicerydów[2,5] Cukromocz Zwiększenie apetytu		związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Zawroty głowy Akatyzja[6] Parkinsonizm[6] Dyskineza[6]		Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne[7]
Zaburzenia serca			Bradykardia Wydłużenie odstępu QT_c (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy/migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit		Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne lub mieszane uszkodzenie wątroby)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia Zmęczenie Obrzęk		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu[8]		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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

[2] 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.

[3] Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (< 5,17 mmol/l) do dużych wartości (≥ 6,2 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych (≥5,17 do <6,2 mmol) do dużych wartości (≥ 6,2 mmol/l) występowały bardzo często.

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

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

[6] W badaniach klinicznych, częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną była wyższa liczbowo, ale nie była statystycznie znamiennie wyższa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzję i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększanymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych pozapiramidowych zaburzeń ruchowych nie można obecnie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

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

[8] Rzadko zgłaszano towarzyszące objawy kliniczne (np. ginekomastia, wydzielanie mleka poza okresem karmienia i powiększenie piersi). U większości pacjentów objawy te ustępowały i nie wymagały przerwania leczenia.

Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)
Odsetek pacjentów, u których występowały klinicznie istotne 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 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów
W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększona częstość występowania zgonów i niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4). Bardzo częstymi działaniami niepożądanym związanym 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 badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), pogorszenie objawów choroby Parkinsona i omamy zgłaszano bardzo często, nawet częściej niż w grupie placebo.

W jednym badaniu klinicznym u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, leczonych walproinianem z olanzapiną w terapii skojarzonej obserwowano wystąpienie neutropenii u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem odpowiedzialnym za jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z solami litu lub walproinianem zaobserwowano częstsze (>10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często obserwowano również zaburzenia mowy. W trakcie jednoczesnego leczenia olanzapiną i solami litu lub walproinianem semisodu podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o ≥7% w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe leczenie olanzapiną (do 12 miesięcy) pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w celu profilaktyki nawrotów było związane ze zwiększeniem masy ciała o ≥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. Istotne klinicznie zwiększenie masy ciała (≥ 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 nastąpiło 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.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania *Bardzo często:* zwiększenie masy ciała[9], zwiększenie stężenia triglicerydów[10], zwiększenie apetytu *Często:* zwiększenie stężenia cholesterolu[11]
Zaburzenia układu nerwowego *Bardzo często:* uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe *Często:* suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych *Bardzo często:* zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).
Badania diagnostyczne *Bardzo często:* zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu[12].

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

[10] Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (< 1,016 mmol/l) do dużych wartości (≥ 1,467 mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych (≥1,016 do <1,467 mmol) do dużych wartości (≥ 1,467 mmol/l).

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

[12] Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Bardzo częstymi objawami po przedawkowaniu (w >10% przypadków) są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, zaburzenia mowy, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości począwszy od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi, znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są: delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca (<2% przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowej dawki nie większej niż 450 mg, jednocześnie były obserwowane przeżycia po przyjęciu jednorazowej dawki 2 g.

Postępowanie przy przedawkowaniu
Nie istnieje swoista odtrutka przeciw olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane może być wdrożenie standardowego postępowania przy przedawkowaniu (tzn. płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną olanzapiny po podaniu doustnym o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być prowadzone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej i podtrzymanie czynności oddechowych. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy, ani innych sympatykomimetyków wykazujących aktywność beta-agonistyczną ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego, aby wykryć ewentualne zaburzenia rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny
Kod ATC: N05A H03.

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym i stabilizującym nastrój, który posiada szeroki profil farmakologiczny dzięki powinowactwu do licznych receptorów.

W badaniach przedklinicznych, olanzapina wykazywała powinowactwo (Ki; < 100 nM) w stosunku do licznych receptorów: serotoniny 5 HT2A/2C, 5 HT3, 5 HT6; dopaminy D1, D2, D3, D4, D5; muskarynowych receptorów cholinergicznych m1-m5; α1 adrenergicznych i histaminowych H1. Badania behawioralne na zwierzętach z zastosowaniem olanzapiny wykazały antagonizm wobec 5HT, dopaminy, i receptorów cholinergicznych zgodny z profilem wiązania do receptorów. Olanzapina wykazała w warunkach *in vitro* większe powinowactwo do receptorów serotoninowych $5HT_2$ niż dopaminowych D_2 oraz większą aktywność receptorów serotoninowych 5 HT_2 niż dopaminowych D_2 w modelu *in vivo*.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina wybiórczo redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznych 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 przeciwieństwie do innych środków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym".

W badaniu PET (pozytronowa tomografia emisyjna) u zdrowych ochotników, którym podawano pojedynczą dawkę doustną (10 mg), olanzapina wykazywała większe wysycenie receptorów 5 HT_{2A} niż receptorów dopaminergicznych D_2. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u pacjentów chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie receptorów D_2 prążkowia u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi i rysperidonem, natomiast porównywalne do tego, jakie obserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo i w dwóch na trzy badania porównawcze, obejmujących łącznie 2900 pacjentów chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą zarówno objawów negatywnych jak i pozytywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych, z różnym stopniem nasilenia objawów depresyjnych (średnia w punkcie wyjściowym 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), prospektywna wtórna analiza zmiany poziomu nastroju w stosunku do poziomu nastroju początkowego wykazała statystycznie znamienną poprawę ($p=0.001$) na korzyść olanzapiny (-6,0) w porównaniu z haloperydolem (-3.1).

U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, olanzapina wykazała po trzech tygodniach leczenia większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem semisodu, w zmniejszaniu objawów manii. Olanzapina również wykazała porównywalną z haloperydolem skuteczność w zakresie remisji objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż przy monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

W 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których wystąpiła remisja w wyniku leczenia olanzapiną, a następnie randomizowanych do grupy leczonej olanzapiną lub placebo, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny w porównaniu z placebo w głównym punkcie końcowym badania jakim był nawrót choroby afektywnej dwubiegunowej. Wykazano ponadto statystycznie istotną przewagę olanzapiny w porównaniu z placebo w zapobieganiu nawrotom manii lub depresji.
W innym 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których wystąpiła remisja w wyniku jednoczesnego leczenia olanzapiną i litem, a następnie randomizowanych do grupy leczonej wyłącznie olanzapiną lub

wyłącznie litem, 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 lub olanzapiny z walproinianem nad stosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnianie nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej, definiowanej 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 cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkt 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek powlekanych, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana alternatywnie w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek powlekanych.

Olanzapina dobrze się wchłania po podaniu doustnym, osiągając stężenie maksymalne w osoczu po 5-8 godzinach. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępność biologicznej po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwioobiegu metabolitem jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 mają udział w tworzeniu metabolitów N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach *in vivo* na zwierzętach wykazały znamiennie mniejszą aktywność farmakologiczną niż olanzapina. Główna aktywność farmakologiczna zależy od związku macierzystego - olanzapiny. Po podaniu doustnym, średni okres półtrwania olanzapiny w końcowej fazie eliminacji u zdrowych osób różnił się zależnie do wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i powyżej), średni okres półtrwania olanzapiny był przedłużony w porównaniu ze zdrowymi osobami młodszymi (51,8 w porównaniu do 33,8 godziny), a klirens zmniejszony (odpowiednio 17,5 i 18,2 l/h). Farmakokinetyczna zmienność zaobserwowana u osób starszych utrzymywała się w zakresie obserwowanym u osób młodszych. Profil objawów niepożądanych u 44 pacjentów ze schizofrenią w wieku

powyżej 65 lat, przyjmujących olanzapinę w dawce od 5 do 20 mg/dobę utrzymywał się w granicach obserwowanych u osób młodszych.

U kobiet średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny w porównaniu do mężczyzn był nieznacznie wydłużony (36,7 w porównaniu do 32,3 godziny), a klirens zmniejszony (18,9 w porównaniu do 27,3 l/h). Jednakże olanzapina (przyjmowana w dawkach 5-20 mg) wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa zarówno w grupie kobiet (n=467) jak i mężczyzn (n=869).

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min.) w porównaniu z osobami zdrowymi, nie stwierdzono istotnych różnic w średnim okresu półtrwania (37,7 godzin w porównaniu do 32,4 godzin) lub klirensie leku (21,2 l/h w porównaniu do 25,0 l/h). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny pojawiło się w moczu, głównie w postaci metabolitów.

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

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (kobiety i mężczyzni) średni okres półtrwania olanzapiny był wydłużony (38,6 h w porównaniu do 30,4 h), a klirens zmniejszony (18,6 l/h w porównaniu 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 osób palących. Jednak zakres wpływu wieku, płci, lub palenia na klirens olanzapiny i jej okres półtrwania jest mały w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

W badaniach z udziałem osób rasy kaukaskiej, Japończyków i Chińczyków nie stwierdzono różnic parametrów farmakokinetycznych pomiędzy tymi populacjami.

Stopień wiązania olanzapiny z białkami osocza wynosił około 93% dla zakresu stężeń od około 7 do około 1000 ng/ml. Olanzapina głównie wiąże się z albuminą i α1-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 podaniu doustnym były typowe dla silnych neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenie, drgawki kloniczne, ślinotok i zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc (u myszy) i 175 mg/kg mc (u szczurów). Psy tolerowały pojedynczą dawkę doustną do100

mg/kg mc bez przypadków śmiertelnych. Objawy kliniczne obejmowały sedację, ataksję, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małp, pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrakcję, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym
W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy i 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 działanie leku związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów obejmowało: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczole sutkowym.

Toksyczność hematologiczna
Wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie ilości leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie ilości leukocytów u szczurów; jednak brak jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Odwracalną neutropenię, małopłytkowość, lub niedokrwistość stwierdzono u kilku psów otrzymujących dawkę od 8 do 10 mg/kg mc/dobę (całkowite pole pod krzywą [AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12-15-krotnie większe niż u ludzi otrzymujących dawkę 12 mg). U psów z cytopenią nie wystąpiły działania niepożądane dotyczące komórek progenitorowych i proliferujących 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 przy dawce 1,1 mg/kg mc (trzykrotność dawki maksymalnej u człowieka) a na parametry reprodukcyjne szczurów przy dawce 3 mg/kg (dziewięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów przyjmujących olanzapinę obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu i przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

Działanie mutagenne
Olanzapina nie wywiera działania mutagennego lub klastogennego w pełnym zakresie testów standardowych, które obejmują testy mutacji w komórkach bakterii oraz testy u ssaków *in vitro* i *in vivo*.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon (typ A)
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hydroksypropyloceluloza
Aromat miętowy o składzie:

-Olejek miętowy,
-Olejek miętowy bezterpenowy,
-Eukaliptol,
-Menton,
-Izomenton,
-Metylenu octan,
-Mentol
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/Aluminium/PCV w tekturowym pudełku.
10, 28, 30, 35, 56 lub 70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

QUISISANA PHARMA Deutschland GmbH
Schiffgraben 13
D-30159 Hannover
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17094

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

2010-08-04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-08-04