CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nykob, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg olanzapiny.
Substancja pomocnicza: 181,80 mg laktozy jednowodnej w tabletce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Żółte, okrągłe, dwuwypukłe 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 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 jest wskazana 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 zaburzeń nastroju.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawkę dobową można ustalać w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową zaleca się tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i należy je wykonywać nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki.

Tabletkę Nykob ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, należy umieszczać w jamie ustnej, gdzie ulega ona szybkiemu rozproszeniu w ślinie i może być łatwo połknięta. Trudno jest wyjąć z jamy ustnej nienaruszoną tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej. Ponieważ tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażywać bezpośrednio po otwarciu blistra. Ewentualnie, bezpośrednio przed podaniem leku, tabletkę można rozpuścić w pełnej szklance wody lub innego odpowiedniego napoju (soku pomarańczowego, soku jabłkowego, mleka lub kawy). Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Dawka i częstość podania leku jest taka sama jak w przypadku olanzapiny w postaci tabletek powlekanych. Olanzapinę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować zamiennie z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych.

Dzieci i młodzież
Olanzapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. W krótkookresowych badaniach u młodzieży stwierdzono większe zwiększenie masy ciała oraz zmiany stężenia lipidów i prolaktyny w porównaniu do wyników w baniach u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Mniejsza dawka poczatkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo zalecana, jednak należy ją rozważyć u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz także 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 należy ją zwiększać ostrożnie.

Płeć
Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u kobiet nie wymaga rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u mężczyzn.

Osoby palące tytoń
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.

W przypadkach, gdy konieczne jest zwiększanie dawki co 2,5 mg, należy stosować produkt Nykob w postaci tabletek powlekanych (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

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.

Psychozy zależne od otępienia i (lub) zaburzenia zachowania
Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (średnia wieku 78 lat), z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotny wzrost częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% do 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobowa dawka 4,4 mg) oraz czasem leczenia. Czynniki ryzyka występujące w tej populacji pacjentów, predysponujące do zwiększonej śmiertelność obejmowały: wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Jednak częstość zgonów była większa u pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano zdarzenia naczyniowo-mózgowe (CVAE, np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych (CVAE) u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% do 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 uznano za czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie leczonych olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w tych badaniach.

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 również punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach 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 (NMS, ang. Neuroleptic Malignant Syndrome)
ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia, związanym z przyjmowaniem przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. 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 kreatyninowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o nie wyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy przerwać stosowanie wszystkich przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, w tym olanzapiny.

Hiperglikemia i cukrzyca
Bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych. W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, szczególnie u pacjentów chorych na cukrzycę i pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy.

Zmiany stężenia lipidów
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8), u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany stężenia lipidów. Zaburzenia lipidów należy leczyć zgodnie z właściwą praktyką kliniczną, zwłaszcza u pacjentów z dyslipidemią oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju zaburzeń lipidowych.

Działanie antycholinergiczne
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
Zwykle obserwowano przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza w początkowym etapie podawania leku. 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 rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. Gdy podczas leczenia wystąpi zwiększona aktywność AlAT i (lub) AspAT, należy wykonać badania kontrolne oraz rozważyć zmniejszenie dawki. 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 jakiejkolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i (lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących leki mogące wywoływać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności 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 wydłużenie odstępu QT u osób leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] = 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF<500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1%-1%). Nie stwierdzono istotnych różnic częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca w porównaniu z placebo. Jednakże, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność kojarząc olanzapinę z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, 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.

Zatorowość i zakrzepica
Podczas leczenia olanzapiną, bardzo rzadko (<0,01%) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Związek przyczynowy między pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie został ustalony. Jednakże u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią, gdzie występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym, takie jak np. unieruchomienie, należy rozpoznać je wszystkie wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólne działanie na OUN
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. Ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą, możliwe jest działanie antagonistyczne wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Drgawki
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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
Olanzapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży. Badania u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat wykazały występowanie różnych działań niepożądanych, w tym zwiększenie masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych i zwiększenie stężeń prolaktyny. Nie badano długookresowych wyników związanych z tymi zdarzeniami, w związku z tym nie są one znane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

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 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 swoistym 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 biodostępności
Węgiel aktywowany zmniejsza dostępność biologiczną podanej doustnie olanzapiny o 50 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu olanzapiny.

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających 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 diazepamu (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem.

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

Ogólne działanie na OUN
Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub przyjmujących produkty lecznicze, które powodują depresję ośrodkowego układu nerwowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny i przeciwparkinsonowskich produktów leczniczych u pacjentów z chorobą Parkinsona oraz otępieniem (patrz punkt 4.4).

Odstęp QT
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze 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.

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

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina przenikała do mleka u kobiecego. 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 mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania 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 zgłaszane działania niepożądane (obserwowane u ≥ 1% pacjentów) podczas badań klinicznych, powiązane ze stosowaniem olanzapiny były to senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), glukozuria, zwiększenie łaknienia, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm (patrz punkt 4.4), dyskineza, hipotonia ortostatyczna, działanie przeciwcholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4), wysypka, osłabienie, uczucie zmęczenia i obrzęk.

Poniżej podano działania niepożądane oraz zaburzenia badań laboratoryjnych obserwowane podczas zgłoszeń spontanicznych oraz badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
bardzo często (≥ 1/10)
często (≥ 1/100 do < 1/10)
niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Nie znane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała[1]	Zwiększenie stężenia cholesterolu[2,3] Zwiększenie stężenia glukozy[4] Zwiększenie stężenia triglicerydów[2,5] Glukozuria Zwiększenie łaknienia		Rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, czasem z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka zgonów (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Zawroty głowy Akatyzja[6] Parkinsonizm[6] Dyskineza[6]		Drgawki, w przypadku gdy zgłaszano występowanie drgawek w wywiadzie lub

				istniały czynniki ryzyka drgawek Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4), Dystonia (w tym rotacyjne ruchy gałki ocznej) Późna dyskineza Objawy odstawienne[7]
Zaburzenia serca			Bradykardia Wydłużenie odstępu QT_c (patrz także punkt 4.4)	Tachykardia komorowa Migotanie komór Nagły zgon (patrz także punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne		Incydenty zatorowo- zakrzepowe (w tym zator płucny i 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 również punkt 4.4).		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne lub mieszane uszkodzenie wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Nadwrażliwość na światło	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i układu moczowego				Częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia Uczucie zmęczenia Obrzęk		
Badania laboratoryjne	Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu[8]		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

[1]Znaczące klinicznie zwiększenie masy ciała obserwowano w każdym zakresie wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *Body Mass Index*). Zwiększenie masy ciała ≥ 7% w stosunku do wyjściowej wartości występowało bardzo często (22,2%), ≥ 15% w stosunku do wartości wyjściowej - często (4,2%) a ≥ 25% w stosunku do wartości wyjściowej -niezbyt często (0,8%). Podczas długotrwałej ekspozycji na produkt (co najmniej 48 tygodni) bardzo często u pacjentów występowało zwiększenie masy ciała≥ 7%, ≥ 15% i ≥ 25% w stosunku do wyjściowej wartości (odpowiednio 64,4%, 31,7% i 12,35).

[2]Średnie zwiększenie stężenia lipidów na czczo (cholesterol całkowity, cholesterol LDL i triglicerydy) było większe u pacjentów bez dowodów na występowanie zaburzeń lipidowych w wyjściowych wartościach.

[3]Obserwowane w przypadku prawidłowych wyjściowych wartości na czczo (< 5,17 mmol/l), które zwiększały się do dużych wartości (≥ 6,2 mmol/l). Zmiany stężenia całkowitego cholesterolu na czczo przy wyjściowych wartościach granicznych (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) do wysokich (≥ 6,2 mmol/l) były bardzo częste.

[4]Obserwowane w przypadku prawidłowych wyjściowych wartości na czczo (< 5,56 mmol/l), które zwiększały się do dużych wartości (≥ 7 mmol/l). Zmiany stężenia glukozy na czczo przy wyjściowych wartościach granicznych (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) do wysokich (≥ 7 mmol/l) były bardzo częste.

[5]Obserwowane w przypadku prawidłowych wyjściowych wartości na czczo (< 1,69 mmol/l), które zwiększały się do dużych wartości (≥ 2,26 mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów na czczo przy wyjściowych wartościach granicznych (≥ 1,69 - < 2,26 mmol/l) do wysokich (≥ 2,26 mmol/l) były bardzo częste.

[6]W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie było to statystycznie istotne 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 ruchowych zaburzeń pozapiramidowych, w obecnej chwili nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

[7]Jeśli nagle przerwano podawanie olanzapiny, zgłaszano występowanie ostrych objawów, jak pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności i wymioty.

[8]Współistniejące objawy kliniczne (np. ginekomastia, mlekotok i powiększenie piersi) były rzadkie. U większości pacjentów stężenie powracało do prawidłowych wartości bez przerwania leczenia.

Długotrwała ekspozycja (co najmniej 48 tygodni)
Procent pacjentów, u których występowały znaczące klinicznie działania niepożądane, jak zwiększenie masy ciała, stężenia glukozy, całkowitego cholesterolu LDL i HDL lub triglicerydów, zwiększał się w czasie. U dorosłych pacjentów, którzy ukończyli leczenie trwające od 9 do 12

miesięcy, szybkość zwiększania się średniego stężenia glukozy ulegała zwolnieniu po około 4-6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych populacji
Podczas badań klinicznych obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, leczeniu olanzapiną towarzyszyła zwiększona częstość zgonów oraz występowanie niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w porównaniu do placebo (patrz również 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 walpronianu 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 (1% do 10%) 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 >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 ≥ 7% w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież
Olanzapina nie jest wskazana do leczenia dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych zaprojektowanych do porównania młodzieży i osób dorosłych, porównano dane z badań klinicznych u młodzieży z badaniami przeprowadzonymi u dorosłych.

Następująca tabela podsumowuje zgłoszone działania niepożądane, występujące częściej u młodzieży (wiek od 13 do 17 lat), niż u dorosłych lub działania niepożądane, które zidentyfikowano podczas krótkotrwałych badań klinicznych u młodzieży. Wydaje się, że znaczące klinicznie zwiększenie masy ciała (≥ 7%) po porównywalnej ekspozycji na produkt występuje częściej w populacji młodzieży, niż u dorosłych. Rząd wielkości zwiększenia masy ciała i procent pacjentów w grupie młodzieży, u której wystąpiło znaczące klinicznie zwiększenie masy ciała, był większy po długotrwałej ekspozycji (co najmniej 24 tygodnie), niż po krótkotrwałej ekspozycji.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.
Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
bardzo często (≥ 10%)
często (≥ 1% do < 10%)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania *Bardzo często:* zwiększenie masy ciała[9], zwiększenie stężenia triglicerydów[10], zwiększenie łaknienia *Często:* zwiększenie stężenia cholesterolu[12]
Zaburzenia układu nerwowego *Bardzo często:* uspokojenie (obejmujące hipersomnię, letarg, senność)
Zaburzenia żołądka i jelit *Często:* suchość w ustach
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych *Bardzo często:* zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT); patrz punkt 4.4)
Badania laboratoryjne *Bardzo często:* zmniejszenie calkowitej bilirubiny, zwiększenie GGT, zwiększenie stężenia

prolaktyny w osoczu[11]

[9] Podczas krótkotrwałego leczenia (średni czas trwania leczenia 22 dni) zwiększenie masy ciała ≥ 7% w stosunku do wartości wyjściowej (wyrażonej w kg) było bardzo częste (40,6%), ≥ 15% w stosunku do wartości wyjściowej – częste (7,1%) a ≥ 15% w stosunku do wartości wyjściowej – niezbyt częste (2,5%). Podczas długotrwałej ekspozycji (co najmniej 24 tygodnie), zwiększenie masy ciała ≥ 7% w stosunku do wartości wyjściowej występowało u 89% pacjentów, ≥ 15% w stosunku do wartości wyjściowej u 55,3% pacjentów a o ≥ 25% w stosunku do wartości wyjściowej u 29,1% pacjentów.

[10]Obserwowane w przypadku prawidłowych wyjściowych wartości na czczo (< 1,016 mmol/l), które zwiększały się do dużych wartości (≥ 1,467 mmol/l) i zmiany stężenia triglicerydów na czczo przy wyjściowych wartościach granicznych (≥ 1,016 - < 1,467 mmol/l) do wysokich (≥ 1,467 mmol/l).

[11]Zmiany stężenia całkowitego cholesterolu na czczo z prawidłowych wartości wyjściowych (< 4,39 mmol/l) do wysokich (≥ 5,17 mmol/l) były często obserwowane. Zmiany stężenia całkowitego cholesterolu na czczo z wyjściowych wartości granicznych (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/l) były bardzo częste.

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Bardzo często (częstość > 10%) objawy przedawkowania obejmują częstoskurcz, pobudzenie lub agresję, dyzartrię, 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, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca (< 2% przypadków przedawkowania), zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki zgonów już po ostrym przedawkowaniu dawki nie większej niż 450 mg, ale też przeżycia po ostrym przedawkowaniu dawki około 2 g około 2 g przyjętej doustnie olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania
Brak swoistego antidotum dla olanzapiny. 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%.

Zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta należy rozpocząć leczenie objawowe i monitorować czynności życiowe kluczowych narządów, w tym należy uwzględnić leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu krążenia 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: leki przeciwpsychotyczne; 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 (Ki; <100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6, dopaminowych D1, D2, D3, D4, D5, cholinergicznych receptorów muskarynowych m1-m5, α1-adrenergicznych i histaminowych receptorów H1. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznych zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT2 niż dopaminowych D2 oraz większą aktywność do receptorów 5HT2 niż D2 w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie 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 odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym".

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT2A niż receptorów dopaminergicznych D2. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D2 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.

Dwa badania spośród dwóch kontrolowanych placebo oraz dwa spośród trzech badań kontrolowanych środkiem porównawczym, łącznie udziałem ponad 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, wykazały, że leczenie olanzapiną wiązało się ze statystycznie istotnie większą poprawą, zarówno w zakresie 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 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 haloperydolem (- 3,1).

U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, po 3 tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu (diwalproinian) w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała także porównywalną z haloperydolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję 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 randomizowano 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 drugim, 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 randomizowano 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).

Populacja pacjentów w wieku dziecięcym
Doświadczenie u młodzieży (w wieku 13 do 17 lat) ogranicza się do krótkotrwałych badań skuteczności w leczeniu schizofrenii (6 tygodni) oraz manii związanej z zaburzeniem dwubiegunowym typu I (3 tygodnie), z udziałem mniej niż 200 nastolatków. Stosowano zmienną dawkę olanzapiny rozpoczynającą się od 2,5 i dochodzącą do 20 mg/dobę. W takcie leczenia olanzapiną młodzież osiągnęła znacząco większą masę ciała w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Wielkość zmian w stężeniu cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów oraz prolaktyny (patrz punkt 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u pacjentów dorosłych. Brak danych dotyczących utrzymania działania a dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania są ograniczone (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Olanzapinę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować zamiennie z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych.

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiąga stężenia maksymalne w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano całkowitej dostępności biologicznej 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 P450-2D6 biorą udział w tworzeniu metabolitów N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach na zwierzętach wykazały znamiennie 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 wydłużony 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 osób palących tytoń z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był wydłużony (39,3 godziny), a klirens 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 zmniejszony (18,6 l/h w stosunku do 27,7 l/h).

Klirens osoczowy olanzapiny jest mniejszy u osób w podeszłym wieku niż u 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 α1-kwaśną glikoproteiną.

Populacja pacjentów w wieku dziecięcym
Młodzież (wiek od 13 do 17 lat): właściwości farmakokinetyczne olanzapiny u młodzieży i dorosłych są podobne. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była u młodzieży większa o około 27%. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą i dorosłymi obejmują mniejszą średnią masę ciała oraz pojedyncze przypadki palenia tytoniu wśród młodzieży. Te czynniki mają prawdopodobnie udział w większej ekspozycji obserwowanej 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 małp 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 obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie ilości leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie ilości leukocytów u szczurów, jednakże brak jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono 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 rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon (Typ A)
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hydroksypropyloceluloza
Substancja poprawiająca smak i zapach, miętowa, o składzie:
- olejek miętowy
- olejek miętowy bezterpenowy
- eukaliptol
- menton
- izomenton
- metylu 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/PVC/Aluminium zawierające 28, 35, 56 lub 70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.5 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IWA Consulting ApS, Ølby Center 18-20, 4600 Køge, Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17177

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

2010-08-26

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-08-26