CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Egolanza, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg olanzapiny (w postaci olanzapiny dichlorowodorku trójwodnego 7,03 mg)

Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera 40,98 mg laktozy jednowodnej oraz zółcień chinolinową.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią dzielącą wytłoczoną po jednej stronie i oznakowaniem w postaci stylizowanej litery E oraz 402 po drugiej stronie.
Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

<u>Dorośli</u>
Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w utrzymywaniu poprawy klinicznej w długookresowym leczeniu u pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu epizodów manii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana do stosowania w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

<u>Dorośli</u>
Schizofrenia: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę.

Epizody manii: dawka początkowa wynosi 15 mg na dobę podawana jako dawka pojedyncza w monoterapii lub 10 mg na dobę w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec

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

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej, dawkę dobowa można następnie modyfikować w zależności od stanu klinicznego danego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad zalecaną dawkę początkową jest zalecane tylko po odpowiedniej ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny.
Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku kończenia leczenia olanzapiną należy uwzględnić stopniowe zmniejszanie dawki leku.

Dzieci i młodzież
Olanzapina nie jest zalecana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku. W krótkotrwałych badaniach u młodzieży stwierdzano większy zakres przyrostu masy ciała oraz zaburzeń przemian lipidów i wydzielania prolaktyny, niż w badaniach u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie zaleca się rutynowo mniejszej dawki początkowej (5 mg na dobę), jednak należy ją rozważyć u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością 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 zwiększać ją można jedynie z zachowaniem dużej ostrożności.

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

Osoby palące tytoń
Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowych zmian 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, należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkt 4.5 i 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.

Psychoza związana z otępieniem i (lub) zaburzenia zachowania

Olanzapina nie jest zatwierdzona do stosowania w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem i nie jest zalecana do leczenia tej grupy pacjentów, 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 otrzymujących placebo (odpowiednio 3,5% i 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była związana z dawką olanzapiny (średnia dobowa dawka 4,4 mg) oraz czasem leczenia. Czynnikami ryzyka predysponującymi te populacje pacjentów do zwiększonej śmiertelności były wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Jednak częstość zgonów była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo, niezależnie od tych czynników ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przejściowy atak niedokrwienny) włącznie z przypadkami śmiertelnymi. Odnotowano trzykrotny wzrost występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów leczonych olanzapiną, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 1,3% i 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono uprzednio istniejące czynniki ryzyka. Wiek >75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane określono jako czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowo-mózgowych związane z leczeniem olanzapiną.
W czasie prowadzenia tych badań nie ustalono skuteczności olanzapiny. .

Choroba Parkinsona
Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna od placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W tych badaniach wymagane było, aby początkowy stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali 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 rozpoczynano od 2,5 mg/dobę i następnie zwiększano dawkę, w zależności od oceny badacza, do maksymalnie 15 mg/dobę.

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

Hiperglikemia i cukrzyca
Rzadko zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, szczególnie u pacjentów chorych na cukrzycę i pacjentów, u których występują czynniki ryzyka

rozwoju cukrzycy, w przypadku których zalecana jest regularna kontrola stężenia glukozy. Należy systematycznie sprawdzać masę ciała.

Zaburzenia stężenia lipidów
W badaniach klinicznych z kontrolą placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne, w tym lek Egolanza, należy regularnie badać stężenie lipidów zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

Działanie przeciwcholinergiczne
Choć wykazano aktywność przeciwcholinergiczną olanzapiny in vitro, badania kliniczne 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 stanami chorobowymi.

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 istniejącymi stanami związanymi z ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. Gdy podczas leczenia wystąpi zwiększona aktywność AlAT i (lub) AspAT, należy prowadzić obserwację pacjenta oraz rozważyć zmniejszenie dawki. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe 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 i (lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku indukowanym przez leki w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku spowodowanym przez współistniejącą chorobę, radioterapię bądź chemioterapię i u pacjentów z hipereozynofilią lub chorobą proliferacyjną szpiku kostnego. 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: poty, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT
W badaniach klinicznych wydłużenie odstępu QTc u osób leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [msec] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF<500 msec 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, hipokalemią lub hipomagnezmią.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Bardzo rzadko (<0,01%) zgłaszano występowanie związku czasowego pomiędzy leczeniem olanzapiną, a żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy leczeniem olanzapiną, a żylną chorobą zakrzepowo-zatorową nie został ustalony. Jednak ponieważ u pacjentów ze schizofrenią często występują nabyte czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zakrzepu z zatorami w układzie żylnym takie jak np. unieruchomienie, należy określić wszystkie możliwe czynniki ryzyka oraz podjąć działania zapobiegawcze.

Ogólny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (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, olanzapina związana była ze statystycznie istotnie mniejszą częstością występowania dyskinez związanych z leczeniem. Jednak ryzyko wystąpienia późnych dyskinez rośnie wraz z długotrwałym stosowaniem, dlatego jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie. Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet wystąpić po zakończeniu leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne
U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy
Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów, którzy nie stosowali leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny oraz innych atypowych leków przeciwpsychptycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży.Badania u pacjentów w wieku 13-17 lat wykazału różne reakcje niepożądane, w tym przyrost masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych oraz zwiększenie stężenia prolaktyny. Odległe skutki związane z tymi zdarzeniami nie były badane i pozostają nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

Egolanza zawiera zółcień chinolinową. Lek może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie 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 faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie kliniczne i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2
Stwierdzono znaczne hamowanie metabolizmu olanzapiny przez fluwoksaminę, swoisty inhibitor 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) olanzapiny 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 początkowej dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej
Węgiel aktywowany zmniejsza dostępność biologiczną podanej doustnie olanzapiny o 50 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed lub 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 działanie antagonistyczne 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, co potwierdzono 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 walpronianu w osoczu nie wskazuje na konieczność modyfikacji jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Leki wpływające na OUN
Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy piją alkohol oraz przyjmują produkty lecznicze mogące działać hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny z lekami przeciw parkinsonizmowi u pacjentów z chorobą Parkinsona i otępieniem (patrz punkt 4.4).

Odstęp QTc
Należy zachować ostrożnośc przy jednoczesnym stosowaniu olanzapiny z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich i 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 zagrożeniem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, letargu 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 kobiecego. U niemowląt średnie narażenie (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym wynosiło 1,8% dawki przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponieważ 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 zgłaszanymi w badaniach klinicznych (obserwowanymi u ≥ 1 % pacjentów) działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny były senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), glukozuria, zwiększony apetyt, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm (patrz punkt 4.4), dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, działanie przeciwcholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka skórna, astenia, zmęczenie i obrzęki.

Poniższą tabelę objawów niepożądanych opracowano na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych oraz wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych w trakcie badań klinicznych.
W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości 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), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała[1]	Zwiększone stężenie cholesterolu[2,3]		Rozwój lub nasilenie objawów cukrzycy

		Zwiększone stężenie glukozy[4] Zwiększone stężenie triglicerydów[2,5] Glukozuria Zwiększony apetyt		sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Zawroty głowy Akatyzja[6] Parkinsonizm[6] Dyskinezy[6]		Drgawki, gdzie w większości przypadków zgłaszano występowanie drgawek w wywiadzie lub istnienie czynników ryzyka wystąpienia drgawek Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym ruchy obrotowe gałek ocznych) Późne dyskinezy Objawy odstawienia leku[7]
Zaburzenia serca			Rzadko-skurcz Wydłużenie odstępu QT_c (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz/ migotanie komór, nagły zgon (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne		Choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit		Łagodne, przejściowe działanie przeciwcholiner-		Zapalenie trzustki

		giczne, w tym zaparcia i suchość w ustach		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza we wczesnej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowo-komórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby oraz mieszaną postać uszkodzenia wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Reakcje fotouczule-niowe Wyłysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Nieregularne oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Długotrwały wzwód
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia Zmęczenie Obrzęki		
Badania laboratoryjne	Podwyższone stężenie prolaktyny w osoczu[8]		Wysoka aktywność kinazy kreatynowej Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej	Podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej

[1] Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach wskaźnika masy ciała (BMI, *Body Mass Index*). Po krótkim okresie leczenia (średni czas trwania 47 dni), zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o ≥ 7% występowało bardzo często (22,2%), o ≥ 15% często (4,2%) i o ≥ 25% niezbyt często (0,8%). Zwiększenie masy ciała u pacjentów po długookresowej ekspozycji (co najmniej 48 tygodni) o ≥ 7%, ≥ 15% i ≥ 25% w stosunku do wartości wyjściowych występowało bardzo często (odpowiednio 64,4%, 31,7% i 12,3%).

[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 z wyjściowych 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/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l) występowały bardzo często.

[5] Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<1,69 mmol/l) do dużych wartości (≥ 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 liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzję i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększanymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących uprzedniego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych, w chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

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

[8] W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej granicy normy. U pacjentów ze schizofrenią średnie stężenie prolaktyny zmniejszyło się w przebiegu leczenia a u pacjentów z inną diagnozą zwiekszało się. Zmiany te występowały z umiarkowaną częstością. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne dotyczące piersi i menstruacji (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia - powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

Długookresowa ekspozycja (co najmniej 48 tygodni)
Odsetek pacjentów, u których występowały niepożądne, klinicznie istotne zmiany związane z zwiększeniem masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego LDL,HDL lub triglicerydów zwiększał się z czasem.
U dorosłych pacjentów, po 9-12 miesiącach leczenia średnia szybkość wzrostu stężenia glukozy we krwi zmniejszała się po około 6 miesięcach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów
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 z placebo (patrz punkt 4.4).Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu.

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

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skojarzone stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze (≥ 10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie podawania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o ≥ 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 zalecana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Chociaż brak jest badań klinicznych mających na celu porównanie stosowania leku u młodzieży i osób dorosłych, dane z badań prowadzonych wśród młodzieży porównano z danymi z badań osób dorosłych.

Poniższa tabela zawiera zgłaszane działanie niepożądane występujące częściej u młodzieży (pacjenci w wieku 13-17 lat) niż u pacjentów dorosłych oraz działania niepożądane stwierdzane w trakcie badań klinicznych wyłącznie u młodzieży. Klinicznie istotny przyrost masy ciała (≥ 7%) występował częściej wśród młodocianych pacjentów niż w grupie dorosłych i częściej przy długotrwałej ekspozycji na lek (co najmniej 24 tygodnie) niż w przypadku stosowania leku przez krótki okres.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania *Bardzo często:* Przyrost masy ciała[9], podwyższone stężenie triglicerydów[10], zwiększony apetyt. *Często:* Podwyższone stężenie cholesterolu[11]
Zaburzenia układu nerwowego *Bardzo często:* Sedacja (obejmująca nadmierną senność, letarg, senność).
Zaburzenia żołądka i jelit *Często:* Suchość w ustach
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych *Bardzo często:* Podwyższona aktywność transaminaz wątrobowych (AlAT/AspAT; patrz punkt 4.4).
Badania laboratoryjne *Bardzo często:* Zmniejszone stężenie bilirubiny całkowitej, podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT), podwyższone stężenie prolaktyny w osoczu[12].

[9] Po krótkim okresie leczenia (średni czas trwania 22 dni), zwiększenie masy ciała (kg) w stosunku do wartości wyjściowych o ≥ 7% występowało bardzo często (40,6%), o ≥ 15% - często (7,1%) i o ≥ 25% - często (2,5%). Po długotrwałej ekspozycji (co najmniej 24 tygodnie) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych wynosiło u 89,4% pacjentów ≥ 7%, u 55,3% pacjentów > 15% i u 29,1% pacjentów 25%

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

[11] Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wyjściowych wartości prawidłowych (< 4,39 mmol/l) do dużych wartości (≥ 5,17 mmol/l) występowały często. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wyjściowych wartości granicznych (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/l) 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 (częstość >10%) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania
Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się wywoływania 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%.

Należy wdrożyć leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, które powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (Ki; <100 nM) do wielu następujących receptorów: serotoninowych $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopaminowych D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, cholinergicznych receptorów muskarynowych m1-m5, α_1-adrenergicznych i histaminowych receptorów H_1. 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 $5HT_2$ niż dopaminowych D_2 oraz większą aktywność do receptorów $5HT_2$ niż D_2 w modelach in vivo. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie obniża 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 działań niepożądanych związanych z aktywnością motoryczną.
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 $5HT_{2A}$ niż receptorów dopaminergicznych D_2. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u pacjentów ze schizofrenią wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D_2 u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

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

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych, z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (średnie wartości 16,6 w Skali Depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p = 0,001$) na korzyść olanzapiny (- 6,0) w porównaniu z 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 w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała również porównywalną z haloperydolem skuteczność działania, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu leczenia skojarzonego wśród 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 przydzielano losowo do grup otrzymujących placebo lub olanzapinę, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w głównym punkcie końcowym badania jakim był nawrót choroby dwubiegunowej. Wykazano ponadto statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w zapobieganiu nawrotom manii lub depresji.

W innym 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po terapii skojarzonej olanzapiną i litem, i których następnie przydzielano losowo 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 dziecięca
Wiedza na temat stosowania leku u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ogranicza się do danych z krótkotrwałych badań skuteczności w schizofrenii (6 tygodni) i manii związanej z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (3 tygodni), obejmujących mniej niż 200 młodocianych pacjentów. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce rozpoczynając od 2,5 mg, w zakresie zmian do 20 mg/dzień. W trakcie leczenia olanzapiną pacjenci młodociani przybierali znacznie więcej na wadze w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Zakres zmian stężenia na czczo cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) był większy u młodzieży niż u osób dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego działania, a dane dotyczące długookresowego bezpieczeństwa stosowania leku są ograniczone patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 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 zależy głównie od związku macierzystego – olanzapiny. Po podaniu doustnym, średni okres półtrwania olanzapiny w końcowej fazie eliminacji u zdrowych osób różnił się zależnie od wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) średni okres półtrwania olanzapiny był przedłużony w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami (51,8 wobec 33,8 godzin), natomiast klirens był zmniejszony (17,5 wobec 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 (36,7 wobec 32,3 godziny), klirens natomiast był zmniejszony (18,9 wobec 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 (37,7 godziny wobec 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (21,2 l/h wobec 25,0 l/h). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

U osób palących z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby średni okres półtrwania olanzapiny w fazie eliminacji był wydłużony (39,3 godziny), a klirens zmniejszony (18,0 l/h) w porównaniu ze zdrowymi osobami niepalącymi (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 wobec 30,4 h), a klirens zmniejszony (18,6 l/h wobec 27,7 l/h). Klirens osoczowy olanzapiny jest mniejszy u osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych, mniejszy u kobiet niż u mężczyzn oraz mniejszy u osób niepalących niż u palących. Jednakże zakres

wpływu wieku, płci lub palenia tytoniu na klirens olanzapiny i na okres półtrwania jest niewielki w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

W badaniach z udziałem osób rasy białej, 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 dziecięca
Młodzież (w wieku 13-17 lat): farmakokinetyka olanzapiny u młodzieży i osób dorosłych jest podobna. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była o około 27% większa u młodzieży. Różnice demograficzne pomiędzy młodocianymi i dorosłymi pacjentami obejmowały mniejszą masę ciała oraz mniejsza liczbę palących tytoń wśród młodzieży. Te czynniki przypuszczalnie przyczyniały się do większej ekspozycji na lek obserwowanej wśród 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. Mediana dawki śmiertelnej wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczurów). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U 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, działanie przeciwcholinergiczne 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 obejmowały 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 liczby leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie liczby 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 czynności rozrodcze
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 czynności rozrodczych 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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza
Krospowidon
Magnezu stearynian
Otoczka:
Hypromeloza
Żółcień chinolinowa (E 104)
Opadry-Y-1-7000 White (hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W jednym kartonowym pudełku znajduje się 28 tabletek zapakowanych w blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
H-1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38

Węgry

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

Pozwolenie nr 17561

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

01.12.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.12.2010 r.