

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zapilux, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 5 mg olanzapiny (*Olanzapinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 148,22 mg laktozy w 1 tabletkę powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Biała, okrągła tabletką powlekana o średnicy 8 mm, z rowkiem ułatwiającym podział po jednej stronie.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy wykazywali początkową odpowiedź na leczenie.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub znacznym nasileniu. U pacjentów, u których uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie epizodu maniakalnego olanzapiną, olanzapina jest wskazana w celu zapobiegania nawrotom w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Schizofrenia: Zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg/dobę.

Epizod maniakalny: Dawka początkowa wynosi 15 mg w pojedynczej dawce dobowej w przypadku monoterapii lub 10 mg na dobę w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie nawrotom w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego: Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę. U pacjentów, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodu maniakalnego, leczenie w zapobieganiu nawrotom należy kontynuować stosując tę samą dawkę. W razie wystąpienia nowego epizodu maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego, leczenie olanzapiną należy kontynuować (optymalizując dawkę w razie konieczności) i, jeśli istnieją wskazania kliniczne, zastosować dodatkowe leczenie zaburzeń nastroju.

W leczeniu schizofrenii, epizodu maniakalnego i w zapobieganiu nawrotom w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego dawkę dobową można dostosować indywidualnie w zależności od

stanu klinicznego, w przedziale dawek od 5 mg do 20 mg/dobę. Zwiększanie dawki do wartości większej niż zalecana dawka początkowa wskazane jest tylko po odpowiedniej weryfikacji stanu klinicznego i na ogół powinno być dokonywane w odstępach nie mniejszych niż co 24 godziny. Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na wchłanianie leku. Podczas odstawiania olanzapiny należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. W krótkotrwałych badaniach u młodzieży wykazano, że zwiększenie masy ciała w tej grupie oraz zmiany stężenia lipidów i prolaktyny były znaczniejsze niż notowane w badaniach u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg/dobę) nie jest zalecane rutynowo, ale należy to rozważyć u osób w wieku 65 lat i starszych, jeśli wymagają tego warunki kliniczne (patrz także punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Childa-Pugha) dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i może być zwiększana tylko pod warunkiem zachowania ostrożności.

Płeć

Dawka początkowa i zakres dawek nie muszą być rutynowo zmieniane w zależności od płci.

Palenie tytoniu

Dawka początkowa i zakres dawek nie muszą być rutynowo zmieniane w zależności od tego, czy pacjent pali lub nie pali tytoniu.

Jeśli występuje więcej niż jeden czynnik, który może spowalniać metabolizm leku (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U takich pacjentów zwiększanie dawki (jeśli jest wskazane) powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności (patrz także punkty 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego uzyskanie poprawy stanu klinicznego pacjenta może wymagać od kilku dni do kilku tygodni. W tym okresie należy uważnie obserwować stan pacjenta.

Psychozy i (lub) zaburzenia zachowania związane z otępieniem

Olanzapina nie została zatwierdzona do leczenia psychozy i (lub) zaburzeń zachowania związanych z otępieniem. Nie zaleca się jej stosowania w tej szczególnej grupie pacjentów ze względu na zwiększenie śmiertelności i ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (trwających 6-12 tygodni) u pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą i (lub) zaburzeniami zachowania związanymi z otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,5% i 1,5%). Większa częstość zgonów nie była związana z dawką olanzapiny (średnia dawka dobową 4,4 mg) ani z czasem trwania leczenia. Czynnikiem ryzyka, które mogą predysponować pacjentów z tej grupy do zwiększonej częstości zgonów są m.in.

wiek >65 lat, zaburzenia połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z zachłyśnięciem lub bez) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak częstość zgonów była większa u pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie placebo, niezależnie od wymienionych czynników ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych opisywano zdarzenia niepożądane dotyczące naczyń mózgowych (ang. cerebrovascular adverse events - CVAE, np. udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności), w tym przypadki śmiertelne. U pacjentów leczonych olanzapiną występowało trzykrotne zwiększenie częstości CVAE w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 1,3% i 0,4%). U wszystkich pacjentów, u których wystąpił incydent naczyniowo-mózgowy, zarówno leczonych olanzapiną, jak i otrzymujących placebo, występowały wcześniej czynniki ryzyka. Ustalono, że czynnikami ryzyka dla CVAE podczas leczenia olanzapiną był wiek >75 lat i ołepienie naczyńowe lub mieszane. W badaniach tych nie ustalono skuteczności olanzapiny.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej działaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych zaostrzenie objawów parkinsonizmu oraz omamy były zgłaszane bardzo często i z większą częstością niż w grupie otrzymującej placebo (patrz także punkt 4.8). U tych pacjentów skuteczność olanzapiny w leczeniu objawów psychotycznych była nie większa niż w grupie placebo. W badaniach tych warunkiem był stabilny stan kliniczny pacjentów po zastosowaniu najmniejszej skutecznej dawki leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy) na początku badania oraz stosowanie tych samych leków przeciw parkinsonizmowi w tych samych dawkach przez cały okres badania. Podawanie olanzapiny rozpoczynano od 2,5 mg/dobę, a następnie dawkę stopniowo zwiększano do wartości maksymalnej 15 mg/dobę w oparciu o ocenę prowadzącego badanie.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, związanym z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Zgłaszano również rzadkie przypadki opisywane jako ZZN w związku z zastosowaniem olanzapiny. Objawami klinicznymi ZZN są: wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości i objawy niestabilności układu autonomicznego (nieregularne tętno lub ciśnienie tętnicze, tachykardia, pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe objawy mogą obejmować zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej, mioglobiniurię (rabdomiolizę) i ostrą niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na ZZN lub wystąpi wysoka gorączka z niewyjaśnionych przyczyn, bez dodatkowych klinicznych objawów ZZN, konieczne jest natychmiastowe odstawienie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym olanzapiny.

Hiperglikemia i cukrzyca

Rzadko opisywano hiperglikemię i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, niekiedy z kwasicią ketonową lub śpiączką. Były również przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest odpowiednie kontrolowanie stanu klinicznego, zgodnie ze stosowanymi wytycznymi dotyczącymi leków przeciwpsychotycznych, np. pomiar stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia olanzapiną, po 12 tygodniach jej stosowania, a następnie raz w roku. Pacjentów otrzymujących przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, w tym Zapilux, należy obserwować, czy nie występują u ich objawy przedmiotowe i podmiotowe hiperglikemii (takie jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów z czynnikami ryzyka dla cukrzycy należy regularnie monitorować kontrolę stężenia glukozy. Należy również systematycznie kontrolować masę ciała pacjenta, np. przed rozpoczęciem leczenia olanzapiną, po 4, 8 i 12 tygodniach jej stosowania, a następnie raz na 3 miesiące.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany dotyczące lipidów (patrz punkt 4.8). Zmiany stężenia lipidów należy traktować jako typowe klinicznie, szczególnie u pacjentów z dyslipidemią i u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej. U pacjentów leczonych przeciwpsychotycznymi produktami

lecznictwymi, w tym produktem Zapilux, zaleca się regularne kontrolowanie parametrów lipidowych, zgodnie ze stosowanymi wytycznymi dotyczącymi leków przeciwpsychotycznych, np. przed rozpoczęciem leczenia olanzapiną, po 12 tygodniach jej stosowania, a następnie co 5 lat.

Aktywność przeciwcholinergiczna

Wprawdzie w warunkach *in vitro* olanzapina wykazuje aktywność przeciwcholinergiczną, dane z badań klinicznych wykazały małą częstość związanych z tym zdarzeń niepożądanych. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania olanzapiny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami, zaleca się ostrożność w przypadku przepisywania olanzapiny pacjentom z rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano, zwłaszcza we wczesnej fazie leczenia, przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych – alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT). Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zaburzeń czynności wątroby, u pacjentów ze schorzeniami związanymi z ograniczoną rezerwą czynnościową wątroby oraz u pacjentów otrzymujących leki o możliwym działaniu hepatotoksycznym. W razie zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT w trakcie leczenia należy kontrolować aktywność tych enzymów i rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny. W przypadkach rozpoznania zapalenia wątroby (w tym mięszowego, cholestatycznego lub mieszanego uszkodzenia wątroby) leczenie olanzapiną należy przerwać.

Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów z małą liczbą leukocytów i (lub) neutrofilów z dowolnej przyczyny, u pacjentów otrzymujących leki, które mogą powodować neutropenię, u pacjentów z polekowym zahamowaniem czynności lub toksycznym uszkodzeniem szpiku kostnego w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego wywołanym przez współistniejącą chorobę, radioterapię lub chemioterapię oraz u pacjentów z hipereozynofilią lub chorobami rozrostowymi szpiku. Neutropenia była często opisywana podczas jednoczesnego stosowania olanzapiny i kwasu walproinowego (patrz punkt 4.8).

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (<0,01%) po nagłym przerwaniu leczenia olanzapiną opisywano ostre objawy, takie jak pocenie się, bezsenność, drżenie, niepokój, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych olanzapiną niezbyt często (od 0,1% do 1%) obserwowano znaczące klinicznie wydłużenie odstępu QTc (z poprawką Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania u pacjentów z początkową wartością QTcF <500 ms), bez istotnych różnic w zakresie towarzyszących zdarzeń sercowych w porównaniu z grupą placebo. Jednak, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania olanzapiny w skojarzeniu z lekami, które wydłużają odstęp QTc, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią.

Zakrzep z zatorami

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i <1%) opisywano powstawanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym pozostające w czasowym związku z leczeniem olanzapiną. Nie ustalono przyczynowego związku między powstawaniem zakrzepów z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną. Jednak w związku z faktem, że u pacjentów ze schizofrenią często istnieją nabyte czynniki ryzyka zakrzepów z zatorami w układzie żylnym, przed rozpoczęciem i podczas leczenia olanzapiną należy określić wszystkie możliwe czynniki ryzyka tego schorzenia (np. unieruchomienie pacjenta) i zastosować środki zapobiegawcze.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Ze względu na główne działanie olanzapiny na OUN należy zachować ostrożność podczas stosowania jej w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Ponieważ w warunkach *in vitro* lek wykazuje antagonizm wobec dopaminy, olanzapina może działać antagonistycznie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Napady drgawkowe

Olanzapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub u których występują czynniki mogące obniżyć próg drgawkowy. Napady drgawkowe opisywano rzadko u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków stwierdzano napady drgawkowe w wywiadzie lub obecność czynników ryzyka napadów.

Późne dyskinezy

W trwających rok lub krócej badaniach porównawczych stosowanie olanzapiny wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością dyskinez występujących w trakcie leczenia. Jednak ryzyko późnych dyskinez zwiększa się podczas długotrwałej ekspozycji, dlatego jeśli u pacjenta leczonego olanzapiną wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Objawy te mogą przejściowo zaostrzać się lub nawet pojawić się po przerwaniu leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

U osób w podeszłym wieku biorących udział w badaniach klinicznych olanzapiny rzadko obserwowano niedociśnienie ortostatyczne. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zaleca się okresowe kontrolowanie ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy

W doniesieniach z okresu po wprowadzeniu olanzapiny do obrotu notowano przypadki nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną. W retrospektywnym badaniu kohortowym ryzyko przypuszczalnego nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwukrotnie większe niż ryzyko u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym ryzyko związane z leczeniem olanzapiną było porównywalne do zagrożenia podczas stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych, włączonych do analizy zebranych danych.

Dzieci i młodzież

Stosowanie olanzapiny nie jest wskazane w leczeniu dzieci i młodzieży. Badania u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat wykazały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmianę parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny. Nie badano odległych skutków tych działań niepożądanych i pozostają one nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktoza

Tabletki powlekane Zapilux zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Możliwe interakcje wpływające na działanie olanzapiny

Olanzapina jest metabolizowana przez izoenzym CYP1A2, dlatego substancje o właściwościach swoistego pobudzania lub hamowania aktywności tego izoenzymu mogą wpływać na farmakokinetykę olanzapiny.

Pobudzanie aktywności CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być pobudzany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężeń olanzapiny. Obserwowano tylko niewielkie lub umiarkowane zwiększenie klirensu olanzapiny. Następstwa kliniczne są prawdopodobnie nieznaczne, ale zalecane jest kontrolowanie stanu pacjenta, a w razie konieczności można rozważyć zwiększenie dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie aktywności CYP1A2

Wykazano, że fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP1A2, znacząco hamuje metabolizm olanzapiny. Średnie zwiększenie wartości C_{max} po podaniu fluwoksaminy wynosiło 54% u kobiet niepalących i 77% u mężczyzn palących tytoń. Średnie zwiększenie wartości AUC olanzapiny wynosiło odpowiednio 52% i 108%. U pacjentów stosujących fluwoksaminę lub jakiejkolwiek inne inhibitory CYP1A2 (takie jak cyprofloksacyna) należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Jeśli rozpoczynane jest leczenie inhibitorem CYP1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie biodostępności

Węgiel aktywowany zmniejsza biodostępność olanzapiny podawanej doustnie o 50-60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed lub po podaniu olanzapiny.

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leku zubożniającego (zawierającego glin lub magnez) lub cymetydyna znacząco wpływały na farmakokinetykę olanzapiny.

Możliwość wpływu olanzapiny na inne produkty lecznicze

Olanzapina może antagonizować działanie bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Olanzapina nie hamuje w warunkach *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego nie oczekuje się szczególnych interakcji, co zostało potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie wykryto hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (reprezentujących głównie szlak CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapina nie wykazywała interakcji w skojarzeniu z litem lub biperydenem.

Monitorowanie stężeń kwasu walproinowego w osoczu nie wskazuje, aby konieczne było dostosowanie dawki kwasu walproinowego po dołączeniu do leczenia olanzapiny.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub przyjmujących leki, które mogą hamować aktywność ośrodkowego układu nerwowego.

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

Odstęp QTc

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania olanzapiny z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadomienia lekarza o stwierdzonej lub planowanej ciąży podczas leczenia olanzapiną. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie u ludzi, olanzapinę można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu.

U noworodków, których matki przyjmowały w trzecim trymestrze ciąży leki przeciwpsychotyczne (w tym olanzapinę), istnieje ryzyko działań niepożądanych, m.in. objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Opisywano występowanie pobudzenia, zwiększonego lub zmniejszonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń ssania. Noworodki te należy poddać uważnej obserwacji.

Karmienie piersią

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych kobiet karmiących piersią olanzapina przenikała do mleka kobiecego. Średnią ekspozycję u noworodka (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym oceniano na 1,8% dawki olanzapiny dla matki (w mg/kg mc.). Pacjentkom należy odradzić karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ olanzapina może wywoływać senność i zawroty głowy, pacjentom należy zalecić ostrożność podczas obsługiwanie maszyn, w tym również prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

Najczęściej (u co najmniej 1% pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), glukozuria, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie przeciwocholinergiczne, przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, uczucie zmęczenia i obrzęk.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane i wyniki badań diagnostycznych zgłaszane spontanicznie i obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Glukozuria Zwiększone łaknienie		Rozwój lub zaostrzenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki zgonu (patrz punkt 4.4) Hipotermia

Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Aktyzja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z czynnikami ryzyka ich wystąpienia. Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienia ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Tachykardia komorowa/migotanie komór, nagły zgon (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyńiowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne	Zakrzep z zatorami (w tym zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich), patrz punkt 4.4	
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Lekkie, przemijające działania przeciwwcholinergiczne, w tym zaparcie i suchość w jamie ustnej		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), zwłaszcza na początku leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym miąższowe, cholestatyczne lub mieszane uszkodzenie wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Reakcja nadwrażliwości na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			
			Zespół odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
	Zaburzenia wzdru Zmniejszone libido u kobiet i mężczyzn	Brak miesiączki Powiększenie piersi Mlekoktok u kobiet Ginekomastia/ powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Oslabienie Zmęczenie Obrzęk		
Badania diagnostyczne			
Zwiększone stężenie prolaktyny osoczu ⁸		Duża aktywność kinazy kreatynowej Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej

- ¹ Znaczące klinicznie zwiększenie masy ciała obserwowano we wszystkich kategoriach BMI (ang. *Body Mass Index*). Po krótkotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania 47 dni) zwiększenie masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową o co najmniej 7% obserwowano bardzo często (22,2% pacjentów), o co najmniej 15% często (4,2% pacjentów), a o co najmniej 25% niezbyt często (0,8% pacjentów). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 48 tygodni) zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, 15% i 25% było bardzo częste (odpowiednio, u 64,4%, 31,7% i 12,3% pacjentów).
- ² Średnie zwiększenie stężenia lipidów na czczo (całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL i triglicerydów) było większe u pacjentów bez zaburzeń gospodarki lipidowej na początku badania.
- ³ Obserwowane w przypadku początkowego stężenia cholesterolu na czczo (<5,17 mmol/l), które zwiększało się do dużego (≥6,2 mmol/l). Zmiany stężenia cholesterolu na czczo od granicznych wartości początkowych (≥5,17 mmol/l - <6,2 mmol/l) do dużych (≥6,2 mmol/l) były bardzo częste.
- ⁴ Obserwowany w przypadku początkowego stężenia glukozy na czczo (<5,56 mmol/l), które zwiększało się do dużego (≥7 mmol/l). Zmiany stężenia glukozy na czczo od granicznych wartości początkowych (≥5,56 - <7 mmol/l) do dużych (≥7 mmol/l) były bardzo częste.
- ⁵ Obserwowany w przypadku początkowego stężenia triglicerydów na czczo (<1,69 mmol/l), które zwiększało się do dużego (≥2,26 mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów na czczo od granicznych wartości początkowych (≥1,69 mmol/l - <2,26 mmol/l) do dużych (≥2,26 mmol/l) były bardzo częste.
- ⁶ W badaniach klinicznych częstość parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną była liczbowo większa, ale bez istotności statystycznej w porównaniu z placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzję i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększającymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych obecnie nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.
- ⁷ Nagłe odstawienie olanzapiny powodowało wystąpienie ostrych objawów, takich jak pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności i wymioty.
- ⁸ W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% leczonych olanzapiną pacjentów z prawidłowym stężeniem wyjściowym. U większości tych pacjentów zwiększenie było na ogół niewielkie i utrzymywało się poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy normy.

Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepożądane, istotne klinicznie zwiększenie masy ciała, stężenie glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL lub triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia tempo zwiększenia średniego stężenia glukozy we krwi malało po upływie około 6 miesięcy.

Dodatkowe informacje na temat szczególnych populacji

W badaniach klinicznych u osób w podeszłym wieku z otępieniem leczenie olanzapiną wiązało się z większą częstością zgonów i incydentów naczyniowo-mózgowych w porównaniu z placebo (patrz także punkt 4.4). Do bardzo częstych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów należały zaburzenia chodu i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu.

W badaniach klinicznych u pacjentów z psychozą polekową (wywołaną przez leki z grupy agonistów dopaminy) w przebiegu choroby Parkinsona zaobserwowano objawy parkinsonizmu i omamy zgłaszano bardzo często i częściej niż w grupie otrzymującej placebo.

W jednym badaniu klinicznym u pacjentów z manią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, leczenie skojarzone walproinianem z olanzapiną spowodowało wystąpienie neutropenii u 4,1% pacjentów. Możliwym czynnikiem sprzyjającym mogło być duże stężenie walproinianu w osoczu. Olanzapina podawana z litem lub walproinianem powodowała zwiększenie częstości ($\geq 10\%$) drżenia, suchości w jamie ustnej, zwiększonego łaknienia i zwiększenia masy ciała. Często opisywano również zaburzenia mowy. Podczas leczenia olanzapiną w skojarzeniu z litem lub diwalproeksem u 17,4% pacjentów w aktywnej fazie leczenia (do 6 tygodni) występowało zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% w stosunku do wartości początkowej. Długotrwałe leczenie olanzapiną (do 12 miesięcy) w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wiązało się ze zwiększeniem masy ciała u 39,9% pacjentów o co najmniej 7% w stosunku do wartości początkowej.

Dzieci i młodzież

Stosowanie olanzapiny nie jest wskazane w leczeniu dzieci i młodzieży w wiek poniżej 18 lat. Wprawdzie nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu porównanie młodzieży do dorosłych, jednak porównano dane z badań z udziałem młodzieży z danymi z badań u dorosłych.

Poniższa tabela podsumowuje działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u dorosłych lub działania niepożądane stwierdzone tylko podczas krótkotrwałych badań u młodzieży. Okazuje się, że klinicznie istotne zwiększenie masy ciała (o co najmniej 7%) występuje częściej u młodzieży niż u dorosłych przy porównywalnej ekspozycji. Zakres zwiększenia masy ciała i odsetek młodzieży, u której wystąpiło klinicznie istotne zwiększenie masy ciała było większe po długotrwałej ekspozycji (co najmniej 24-tygodniowej) niż po ekspozycji krótkotrwałej.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia triglicerydów¹⁰, zwiększone łaknienie
Często: zwiększone stężenie cholesterolu¹¹

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność)

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT, patrz punkt 4.4)

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększona aktywność GGT, zwiększone stężenie prolaktyny w osoczu¹²

- ⁹ Po krótkotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania 22 dni) zwiększenie masy ciała (kg) o co najmniej 7% w stosunku do wartości wyjściowych występowało bardzo często (40,6% pacjentów), o co najmniej 15% często (7,1% pacjentów) i również często o co najmniej 25% (2,5% pacjentów). Podczas długotrwałego stosowania produktu (trwającego co najmniej 24 tygodnie) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości początkowych o co najmniej 7% stwierdzono u 89,4% pacjentów, o co najmniej 15% u 55,3% pacjentów, a o co najmniej 25% u 29,1% pacjentów.
- ¹⁰ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($<1,016$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,016$ do $<1,467$ mmol) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l).
- ¹¹ Często obserwowano zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($<4,39$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 4,39$ do $<5,17$ mmol) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l) występowały bardzo często.
- ¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu zgłaszano u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Do bardzo częstych objawów przedawkowania (częstość występowania $>10\%$) należy tachykardia, pobudzenie i (lub) agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i zaburzenia świadomości od nadmiernego uspokojenia do śpiączki.

Inne istotne medycznie następstwa przedawkowania to m.in. majaczenie, drgawki, śpiączka, możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego, depresja ośrodka oddechowego, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca ($<2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie serca i oddychania. Zejścia śmiertelne opisywano w ostrym przedawkowaniu dawką wynoszącą zaledwie 450 mg, ale donoszono również o przypadkach przeżycia po ostrym przedawkowaniu przyjętą doustnie dawką około 2 g.

Postępowanie

Brak swoistej odtrutki dla olanzapiny. Nie zaleca się wywoływania wymiotów. Może być wskazane zastosowanie standardowych metod postępowania w przypadku przedawkowania leków (takich jak płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywowanego zmniejsza biodostępność olanzapiny w postaci doustnej o 50-60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności ważnych dla życia narządów należy wdrożyć w zależności od obrazu klinicznego. Może ono obejmować leczenie niedociśnienia tętniczego i zapaści krążeniowej oraz wspomaganie czynności oddechowej. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy lub innych leków sympatykomimetycznych o działaniu agonistycznym na receptory beta-adrenergiczne, gdyż pobudzenie tych receptorów może pogłębić niedociśnienie tętnicze. Monitorowanie układu krążenia jest konieczne w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu. Ścisły nadzór medyczny i monitorowanie należy prowadzić do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny. Kod ATC: N05AH03

Działania farmakodynamiczne

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym i stabilizującym nastrój, który charakteryzuje się szerokim spektrum działania na szereg układów receptorowych.

W badaniach nieklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo do różnych receptorów ($K_i < 100$ nM): serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznym muskarynowym m₁ – m₅, alfa-1-adrenergicznymi oraz histaminowymi H₁. Badania zachowania zwierząt po zastosowaniu olanzapiny wskazują na działanie antagonistyczne wobec 5HT, dopaminy i układu cholinergicznego, zgodnie z profilem wiązania z odpowiednimi receptorami. W warunkach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotonergicznym 5HT₂ niż do receptorów dopaminergicznym D₂ oraz większą aktywność receptorów serotonergicznym 5HT₂ niż dopaminergicznym D₂ w modelach *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina wybiórczo zmniejszała wyładowania w neuronach mezolimbicznych (A10) przy nieznacznym wpływie na szlaki w prążkowie (A9), biorące udział w czynnościach motorycznych. Olanzapina zmniejszała warunkową reakcję unikania (test wskazujący na działanie przeciwpyschotyczne) w dawkach mniejszych od dawek wywołujących katepsję (wskaźnik prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych o charakterze ruchowym). W odróżnieniu od innych leków przeciwpyschotycznych olanzapina zwiększa reaktywność w teście badającym aktywność przeciwlękową.

W badaniu z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), po podaniu doustnej pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) zdrowym ochotnikom stwierdzono większy stopień wysycenia przez olanzapinę receptorów 5HT_{2A} w stosunku do receptorów dopaminowych D₂. Ponadto badanie obrazowe wykonane metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) u pacjentów ze schizofrenią wykazało, że u pacjentów reagujących na olanzapinę stopień wysycenia receptorów D₂ w prążkowie był mniejszy niż u pacjentów reagujących na niektóre inne leki przeciwpyschotyczne i rysperydon, a porównywalny u pacjentów reagujących na klopazynę.

Skuteczność kliniczna

W obu z dwóch badań kontrolowanych placebo oraz w dwóch z trzech badań pod kontrolą leku porównawczego, w których brało udział ponad 2900 pacjentów ze schizofrenią z objawami zarówno pozytywnymi, jak i negatywnymi, olanzapina wiązała się ze statystycznie istotną, większą poprawą w zakresie obu typów objawów.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z podwójnie ślepą próbą, dotyczącym schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i pokrewnych, w którym wzięło udział 1481 pacjentów z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym stopniu nasilenia (średni wynik początkowy w skali oceny depresji Montgomery-Asberg Depression Rating Scale wynosił 16,6), prospektywna wtórna analiza zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,001$) na korzyść olanzapiny (-6,0) w porównaniu do haloperydolu (-3,1).

U pacjentów z epizodem maniackim lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego olanzapina wykazywała większą skuteczność w zmniejszaniu objawów maniackich w ciągu 3 tygodni w porównaniu z placebo i walproinianem semisodu (diwalproeksem). Olanzapina wykazywała także skuteczność porównywalną do haloperydolu pod względem odsetka pacjentów z remisją objawów maniackich lub depresyjnych po 6 i 12 tygodniach. W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego u pacjentów otrzymujących lit lub walproinian przez okres co najmniej 2 tygodni, dołączenie olanzapiny w dawce 10 mg (w skojarzeniu z litem lub walproinianem) powodowało większą redukcję objawów manii w porównaniu z monoterapią litem lub walproinianem po upływie 6 tygodni.

W 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z epizodem maniackim, u których uzyskano remisję podczas leczenia olanzapiną i których następnie przydzielono losowo do grupy otrzymującej olanzapinę lub placebo, olanzapina wykazywała statystycznie istotną przewagę nad placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego, jakim był nawrót zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Olanzapina wykazywała również statystycznie istotną przewagę w porównaniu do placebo pod względem skuteczności zapobiegania nawrotom zarówno manii, jak i depresji.

W drugim 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z epizodem maniackim, u których uzyskano remisję podczas leczenia skojarzonego olanzapiną i litem i których

następnie przydzielono losowo do grupy otrzymującej olanzapinę lub lit w monoterapii, skuteczność olanzapiny była statystycznie nie mniejsza niż skuteczność litu w odniesieniu do głównego punktu końcowego, jakim był nawrót zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (olanzapina 30,0%, lit 38,3%; $p=0,055$).

W 18-miesięcznym badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego u pacjentów z epizodem maniakałnym lub mieszanym, u których osiągnięto stabilizację stanu klinicznego po zastosowaniu olanzapiny w skojarzeniu z lekiem stabilizującym nastrój (litem lub walproinianem), długotrwałe podawanie olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem nie wykazywało statystycznie istotnej przewagi wobec monoterapii litem lub walproinianem pod względem opóźnienia nawrotu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, zdefiniowanego w oparciu o kryteria w postaci zespołu objawów (diagnostyczne).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) jest ograniczone do danych na temat skuteczności krótkotrwałego leczenia schizofrenii (6 tygodni) i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (3 tygodnie) u mniej niż 200 pacjentów w wieku młodzieńczym. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 mg do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano znacząco większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego wpływu. Brak danych dotyczących utrzymania skuteczności i tylko ograniczone dane na temat bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Olanzapina dobrze się wchłania po podaniu doustnym i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Pokarm nie wpływa na wchłanianie leku. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym w porównaniu z drogą dożylną nie została ustalona.

Dystrybucja

Wiązanie olanzapiny z białkami osocza wynosiło około 93% w przedziale stężeń od około 7 do około 1000 ng/ml. Olanzapina wiąże się głównie z albuminami i alfa-1-kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na drodze sprzęgania i utleniania. Głównym metabolitem obecnym w krążeniu jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Izoenzymy CYP1A2 i CYP2D6 układu cytochromu P450 biorą udział w wytwarzaniu metabolitów N-demetylowych i 2-hydroksymetylowych. W badaniach na zwierzętach oba te metabolity wykazywały istotnie mniejszą aktywność farmakologiczną *in vivo* w porównaniu z olanzapiną. Główne działanie farmakologiczne zależy od związku macierzystego – olanzapiny.

Wydalenie

Po podaniu doustnym średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji olanzapiny u zdrowych osób jest różny w zależności od wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych) w porównaniu z osobami młodszymi średni okres półtrwania w fazie eliminacji był wydłużony (51,8 vs. 33,8 godziny), a klirens był zmniejszony (17,5 vs. 18,2 l/godzinę). Zmienność parametrów farmakokinetycznych obserwowana u osób w podeszłym wieku mieści się w przedziale określonym dla osób młodszych. U 44 pacjentów ze schizofrenią w wieku >65 lat podawanie dawek od 5 do 20 mg/dobę nie powodowało znaczących różnic w profilu zdarzeń niepożądanych.

W porównaniu z mężczyznami średni okres półtrwania w fazie eliminacji u kobiet był nieco dłuższy (36,7 vs. 32,4 godziny), a klirens zmniejszony (18,9 vs. 27,3 l/godzinę). Jednak profil bezpieczeństwa olanzapiny w przedziale dawek 5-20 mg był podobny u kobiet (n=467) i u mężczyzn (n=869).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) nie stwierdzono znaczących różnic w wartości średniego okresu półtrwania w fazie eliminacji (37,7 vs. 32,4 godziny) lub klirensu (21,2 vs. 25,0 l/godzinę) w porównaniu z osobami zdrowymi. Badanie z wykorzystaniem bilansu mas wykazało, że około 57% olanzapiny znakowanej radioizotopem występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

Osoby palące tytoń

U osób palących z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby średni okres półtrwania w fazie eliminacji był wydłużony (39,3 godziny), a klirens zmniejszony (18,0 l/godzinę) w podobnym stopniu, co u zdrowych osób niepalących (odpowiednio 48,8 godziny i 14,1 l/godzinę).

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (mężczyznami i kobietami), średni okres półtrwania w fazie eliminacji był dłuższy (38,6 vs. 30,4 godziny), a klirensu mniejszy (18,6 vs. 27,7 l/godzinę).

Klirens osoczowy olanzapiny jest mniejszy u osób w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodszymi, u kobiet w porównaniu z mężczyznami oraz u osób niepalących w porównaniu z palącymi. Jednak wpływ takich czynników, jak wiek, płeć lub palenie tytoniu na klirens i okres półtrwania olanzapiny jest niewielki na tle ogólnej zmienności międzyosobniczej.

W badaniu obejmującym osoby należące do rasy kaukaskiej, Japończyków i Chińczyków nie wykryto różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych w tych trzech populacjach.

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra (po podaniu dawki pojedynczej)

Objawy toksyczności u gryzoni po podaniu doustnym były charakterystyczne dla związków o silnych właściwościach neuroleptycznych: zmniejszona aktywność, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinienie i zahamowanie przyrostu masy ciała. Mediana dawek śmiertelnych 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 następstw śmiertelnych. Do objawów klinicznych należała sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszona akcja serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy i do 1 roku u szczurów i psów, dominującymi objawami były: hamowanie czynności OUN, działanie antycholinergiczne i obwodowe zaburzenia hematologiczne. W odniesieniu do hamowania czynności OUN rozwinęła się tolerancja. Parametry wzrostu zmniejszały się po dużych dawkach. Odwracalne następstwa zwiększonego stężenia prolaktyny u szczurów obejmowały zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w obrębie nabłonka pochwy i gruczołu sutkowego.

Toksyczność hematologiczna

Wpływ na parametry hematologiczne stwierdzono u wszystkich gatunków, w tym zależne od dawki zmniejszenie liczby krążących leukocytów u myszy i nieswoiste zmniejszenie liczby krążących

leukocytów u szczurów. Nie stwierdzono jednak oznak cytotoksycznego wpływu na szpik kostny. Odwracalna neutropenia, trombocytopenia lub niedokrwistość rozwinęły się u nielicznych psów, którym podawano olanzapinę w dawce 8 lub 10 mg/kg mc./dobę (całkowita ekspozycja na olanzapinę [pole pod krzywą zależności stężenia od czasu – AUC] było 12-15 razy większe niż u człowieka, któremu podano dawkę 12 mg). U psów z cytopenią nie stwierdzono działań niepożądanych na komórki macierzyste i rozrostowe szpiku.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Olanzapina nie wykazywała działania teratogennego. Sedacja miała wpływ na zachowania godowe samców szczura. U szczurów wpływ na cykle płciowe występował po dawkach 1,1 mg/kg mc. (trzykrotnie większych od dawki maksymalnej u ludzi), a na parametry rozrodcze po dawkach 3 mg/kg mc. (9-krotnie większych od dawki maksymalnej u ludzi). U potomstwa szczurów, którym podawano olanzapinę, obserwowano opóźnienie rozwoju płodowego i przemijające zmniejszenie poziomu aktywności potomstwa.

Działanie mutagenne

Olanzapina nie wykazywała działania mutagennego ani klastogennego w szerokim spektrum standardowych testów, obejmujących testy mutacji na komórkach bakteryjnych oraz testy *in vitro* i *in vivo* na komórkach ssaków.

Działanie rakotwórcze

Na podstawie badań u myszy i szczurów stwierdzono, że olanzapina nie wykazuje działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki Opadry II White

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu butelki z HDPE: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100 lub 500 tabletek powlekanych.

Butelki HDPE z wieczkiem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające 50, 100, 250 lub 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14657

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

5.02.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO