

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapina Mylan, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapina Mylan, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapina Mylan, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapina Mylan, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olanzapina Mylan, 5 mg:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg olanzapiny (*Olanzapinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1,975 mg aspartamu.

Olanzapina Mylan, 10 mg:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg olanzapiny (*Olanzapinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 3,950 mg aspartamu.

Olanzapina Mylan, 15 mg:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg olanzapiny (*Olanzapinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5,925 mg aspartamu.

Olanzapina Mylan, 20 mg:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg olanzapiny (*Olanzapinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 7,900 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapina Mylan, 5 mg:

Tabletki barwy jasnożółtej do żółtej, jednolite do cętkowanych, okrągłe, płaskie, ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „OE1” po drugiej.

Olanzapina Mylan, 10 mg:

Tabletki barwy jasnożółtej do żółtej, jednolite do cętkowanych, okrągłe, płaskie, ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „OE2” po drugiej.

Olanzapina Mylan, 15 mg:

Tabletki barwy jasnożółtej do żółtej, jednolite do cętkowanych, okrągłe, płaskie, ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „OE3” po drugiej.

Olanzapina Mylan, 20 mg:

Tabletki barwy jasnożółtej do żółtej, jednolite do cętkowanych, okrągłe, płaskie, ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „OE4” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w utrzymywaniu poprawy klinicznej w długoterminowym leczeniu podtrzymującym 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 uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną w terapii epizodu manii, 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

Dawkowanie

Dorośli

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/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, z uzupełniającym leczeniem objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być następnie modyfikowana w zależności od stanu klinicznego danego pacjenta w zakresie 5-20 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej nie zaleca się rutynowo mniejszej dawki początkowej (5 mg/dobę), jednak należy ją rozważyć, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość wątroby klasy A lub B w skali Childa-Pugha), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i można ją zwiększać jedynie z zachowaniem dużej ostrożności.

Osoby palące

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowych zmian w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Metabolizm olanzapiny może być pobudzany przez palenie tytoniu. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego, a zwiększenie dawki olanzapiny można rozważyć, jeśli jest to konieczne (patrz punkt 4.5).

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.

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

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 krótkoterminowych badaniach młodzieży stwierdzano większe przyrosty masy ciała oraz zaburzenia przemiany lipidów i wydzielania prolaktyny, niż w badaniach dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Sposób podawania:

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku przerwania stosowania olanzapiny należy uwzględnić stopniowe zmniejszanie dawki leku.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Olanzapina Mylan łatwo ulegają uszkodzeniu. Nie należy chwycić tabletek mokrymi rękami, ponieważ tabletki mogą ulec uszkodzeniu. W przypadku blisterów perforowanych należy przytrzymać blister przy krawędzi i oddzielić kieszonkę zawierającą 1 tabletkę od reszty blistra, delikatnie rozrywając wzdłuż perforacji. Następnie ostrożnie oddzielić podkład. W przypadku blisterów bez perforacji należy zachować ostrożność, aby nie oderwać podkładu kieszonki sąsiedniej tabletki. Następnie należy delikatnie wypchnąć tabletkę z kieszonki.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Olanzapina Mylan należy umieścić w jamie ustnej, gdzie szybko rozpuszcza się w ślinie, dzięki czemu łatwo ją połknąć. Wyjęcie z ust całej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest krucha, należy ją przyjąć natychmiast po otwarciu blistra. Można ją także rozpuścić w szklance wody lub innego napoju (sok pomarańczowy, sok jabłkowy, mleko lub kawa) bezpośrednio przed przyjęciem.

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Dawka i częstotliwość podania leku jest taka sama jak w przypadku olanzapiny w postaci tabletek powlekanych. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana zamiennie z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u 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 (trwających 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z otępieniem z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania, odnotowano dwukrotny wzrost częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,5% i 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była związana z dawką olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) oraz czasem leczenia. Czynniki ryzyka predysponującymi tę populację 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 śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną, niż w grupie pacjentów leczonych placebo, niezależnie od tych czynników ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający atak niedokrwienny), włącznie z przypadkami śmiertelnymi. Odnotowano 3-krotny wzrost częstości zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z pacjentami 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. Jako czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowo-mózgowych związane z leczeniem olanzapiną określono: wiek > 75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane. Nie ustalono skuteczności olanzapiny w czasie prowadzenia tych badań.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące częściej niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna od placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan wyjściowy pacjentów, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę produktów leczniczych przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), był stabilny oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni te same produkty lecznicze przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczynano od dawki 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 przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. Podczas stosowania olanzapiny również zgłaszano rzadko występujące 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 przedmiotowe i podmiotowe ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych, np. pomiar glukozy we krwi na początku leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną i następnie co rok.

Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę, należy obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie) zaś pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy należy systematycznie monitorować w kierunku pogorszenia kontroli glikemii. Należy systematycznie sprawdzać masę ciała, np. na początku leczenia, po 4, 8 i 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia olanzapiną, a następnie kwartalnie.

Zaburzenia stężenia lipidów

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę, należy systematycznie sprawdzać stężenie lipidów, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych, np. na początku leczenia, po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia olanzapiną, a następnie co 5 lat.

Działanie przeciwcholinergiczne

Choć wykazano aktywność przeciwcholinergiczną olanzapiny *in vitro*, badania kliniczne ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi stanami chorobowymi.

Czynność wątroby

Zwykle obserwowano przemijające i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza na początku leczenia. Należy zachować ostrożność i zadbać o dalszą obserwację u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów z uprzednio istniejącymi stanami związanymi z ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. Jeśli zdiagnozowano zapalenie wątroby (w tym wątrobokomórkowe i cholestazyjne uszkodzenie wątroby oraz mieszaną postać uszkodzenia wątroby), należy przerwać stosowanie olanzapiny.

Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiegokolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i (lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących leki o znanym działaniu powodującym neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i (lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku wywołanym 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 stosowania leku

Bardzo rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych wydłużenie odstępu QTc u osób leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [ang. *Fridericia QT correction*, QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania u pacjentów z odstępem QTcF < 500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%); nie stwierdzono istotnych różnic częstości występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących serca w porównaniu z placebo. Jednakże należy zachować ostrożność przepisując olanzapinę jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, zwłaszcza pacjentom w podeszłym wieku, pacjentom z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, zmniejszonym stężeniem potasu lub magnezu we krwi.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Związek czasowy leczenia olanzapiną z występowaniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zgłaszano niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$). Związek przyczynowo-skutkowy między występowaniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a leczeniem olanzapiną nie został ustalony. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepowo-zatorowego, np. unieruchomienie pacjenta, należy rozpoznać i podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Ponieważ olanzapina działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność kiedy jest przyjmowana jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm z dopaminą, możliwe jest antagonistyczne działanie olanzapiny 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 jeden rok lub krócej, nowo pojawiające się dyskinezy występowały ze statystycznie znacząco mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Jednak ryzyko wystąpienia późnych dyskinez rośnie wraz z długotrwałym stosowaniem leku, dlatego jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. 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 często występujące przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż

u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. Badania u pacjentów w wieku 13-17 lat wykazały różne działania niepożądane, w tym przyrost masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych oraz zwiększenie stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Substancje pomocnicze

Olanzapine Mylan zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina.

Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią (PKU). Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

Olanzapina Mylan zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 pobudzany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zalecane jest monitorowanie 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 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 zubożających 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 diazepam (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 lub przyjmują produkty lecznicze, które mogą 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 ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu olanzapiny z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstępn QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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.

Niemowlęta, których matki przyjmowały leki przeciwpsychotyczne (w tym olanzapinę) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia, których nasilenie i czas trwania po porodzie może różnić się. Donoszono o pobudzeniu, wzmożonym napięciu, obniżonym napięciu, drżeniu, senności, zaburzeniach oddechowych lub zaburzeniach karmienia. W związku z tym, noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina przenika do mleka kobiecego. U niemowląt średnia ekspozycja (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym wynosiła 1,8% dawki przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom powinno się odradzać karmienia piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

Płodność

Wpływ na płodność nie jest znany (dane przedkliniczne, patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli

Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych (obserwowanymi u $\geq 1\%$ 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, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, działania przeciwocholinergiczne, przemijające bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, bóle stawów, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, duża aktywność GGTP, duże stężenie kwasu moczowego, kinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Określenia częstości występowania są następujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
	eozynofilia leukopenia ¹⁰ neutropenia ¹⁰		małopłytkowość ¹¹	
Zaburzenia układu immunologicznego				
		nadwrażliwość ¹¹		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
zwiększenie masy ciała ¹	zwiększone stężenie cholesterolu ^{2,3} zwiększone stężenie glukozy ⁴ zwiększone stężenie triglicerydów ^{2,5} glukozuria zwiększony apetyt	rozwój lub nasilenie objawów cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.4) ¹¹	hipotermia ¹²	

Zaburzenia układu nerwowego				
senność	zawroty głowy aktyzja ⁶ parkinsonizm ⁶ dyskinezy ⁶	drgawki, gdzie w większości przypadków zgłaszano występowanie drgawek w wywiadzie lub istnienie czynników ryzyka wystąpienia drgawek ¹¹ dystonia (w tym ruchy obrotowe gałek ocznych) ¹¹ późne dyskinezy ¹¹ amenezja ⁹ dyzartria jąkanie ¹¹ zespół niespokojnych nóg	złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4) ¹² objawy odstawienia leku ^{7, 12}	
Zaburzenia serca				
		rzadkoskurcz wydłużenie odstępu QT _c (patrz punkt 4.4)	częstoskurcz komorowy/migotanie, nagły zgon (patrz punkt 4.4) ¹¹	
Zaburzenia naczyńniowe				
niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰		zakrzep z zatorami (w tym zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
		krwawienie z nosa ⁹		
Zaburzenia żołądka i jelit				
	łagodne, przemijające działanie przeciwocholinergiczne, w tym zaparcie i suchość w ustach	wzdęcie brzucha ⁹	zapalenie trzustki ¹¹	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
	przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza we wczesnej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby oraz mieszana postać uszkodzenia wątroby) ¹¹	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	wysypka	reakcje fotouczuleniowe łysienie		reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
	<u>bóle stawów</u> ⁹		rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych ¹¹	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
		nieutrzymanie moczu zatrzymanie moczu słaby strumień moczu ¹¹		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				
				objawy odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
	zaburzenia erekcji u mężczyzn zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet	brak menstruacji powiększenie piersi mlekokot u kobiet ginekomastia/ powiększenie piersi u mężczyzn	długotrwały wzwód ¹²	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	astenia zmęczenie obrzęk <u>gorączka</u> ¹⁰			
Badania diagnostyczne				
zwiększone stężenie prolaktyny w osoczu ⁸	zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej ¹⁰ zwiększona aktywność kinazy kreatyninowej ¹¹ zwiększona aktywność <u>GGTP</u> ¹⁰ <u>zwiększone stężenie kwasu moczowego</u> ¹⁰	zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej		

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

² Średnie zwiększenie stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) było większe 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 istotnie różna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzę i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo miareczkowanymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących uprzedniego występowania u tych pacjentów ostrych lub późnych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych, obecnie 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: pocenie się, 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 dwukrotnie górnej granicy normy.

⁹ Zdarzenie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w zintegrowanej bazie danych olanzapiny.

¹⁰ W ocenie wartości pomiarowych z badań klinicznych ze zintegrowanej bazy danych olanzapiny.

¹¹ Zdarzenie niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu z częstością określoną na podstawie zintegrowanej bazy danych olanzapiny.

¹² Zdarzenie niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu z częstością szacowaną na poziomie górnej granicy 95% przedziału ufności na podstawie zintegrowanej bazy danych olanzapiny.

Długoterminowy wpływ (co najmniej 48 tygodni)

Odsetek pacjentów, u których nastąpiły niepożądane, klinicznie znaczące zmiany masy ciała, stężenia cukru, cholesterolu całkowitego/LDL/HDL lub triglicerydów zwiększał się w czasie. U dorosłych pacjentów, którzy ukończyli 9-12 miesięczną terapię, zakres średniego zwiększonego stężenia glukozy we krwi zmniejszał się po około 6 miesiącach.

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 pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 4.4). Bardzo często występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem olanzapiny w tej

grupie pacjentów to 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 grupą otrzymującą placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, skojarzone stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% osób; czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie mogło być duże stężenie walproinianu w osoczu. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano zwiększone występowanie ($\geq 10\%$) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie podawania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową było związane ze zwiększeniem masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest zalecana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Choć nie ma 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 działania niepożądane występujące częściej u młodzieży (pacjenci w wieku 13-17 lat) niż u pacjentów dorosłych oraz działania niepożądane stwierdzone w trakcie krótkoterminowych badań klinicznych wyłącznie u młodzieży. Klinicznie istotne zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) występowało częściej wśród młodocianych pacjentów niż w grupie dorosłych z porównywalną ekspozycją na lek. Wielkość zwiększenia masy ciała i odsetek pacjentów wśród młodzieży, którzy mieli klinicznie istotnie zwiększoną masę ciała były większe przy długotrwałej ekspozycji na lek (co najmniej 24 tygodnie) niż w przypadku ekspozycji krótkoterminowej.

W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała ¹³ , zwiększone stężenie triglicerydów ¹⁴ , zwiększony apetyt. <i>Często:</i> zwiększone stężenie cholesterolu ¹⁵ .
Zaburzenia układu nerwowego <i>Bardzo często:</i> sedacja (obejmująca nadmierną senność, letarg, senność).
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Często:</i> suchość w ustach.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>Bardzo często:</i> zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych (AlAT/AspAT; patrz punkt 4.4).
Badania laboratoryjne <i>Bardzo często:</i> zmniejszone stężenie bilirubiny całkowitej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT), zwiększone stężenie prolaktyny w osoczu ¹⁶ .

¹³ Po krótkoterminowym leczeniu (mediana czasu trwania 22 dni), zwiększenie masy ciała (kg) w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$ występowało bardzo często (40,6%), o $\geq 15\%$ często (7,1%) i o $\geq 25\%$ często (2,5%). Po długoterminowej ekspozycji (co najmniej 24 tygodnie) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych wynosiło u 89,4% o $\geq 7\%$, u 55,3% o $> 15\%$ i u 29,1% o 25%.

¹⁴ 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).

¹⁵ 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.

¹⁶ Podwyższone stężenie prolaktyny w osoczu stwierdzono u 47,4% młodocianych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Bardzo często występujące objawy (częstość > 10%) po przedawkowaniu to: częstoskurcz, pobudzenie i (lub) agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i zmniejszony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innym znaczącym klinicznie następstwem przedawkowania jest: majaczenie, drgawki, śpiączka, możliwy jest 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 doustnym przyjęciu 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%.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne; diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny; kod ATC: N05AH03.

Działanie farmakodynamiczne

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

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; < 100 nM) do wielu receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznym receptorów muskarynowych M1-M5, α_1 -adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelach *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie obniża pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, działania 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 pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *Positron Emission Tomography*, PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż receptorów dopaminergicznym D₂. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) przeprowadzone u pacjentów ze schizofrenią wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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 sodu walproinianem (kwasem walproinowym) 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 drugim 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po terapii skojarzonej olanzapiną i litem i których następnie przydzielano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem w monoterapii, nie wykazano statystycznie istotnego braku przewagi 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 opóźnienie nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

Dzieci i młodzież

Dane z kontrolowanych badań dotyczących skuteczności u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) są ograniczone do krótkotrwałych badań w schizofrenii (6 tygodni) i manii związanej z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (3 tygodnie), obejmujących mniej niż 200 młodocianych pacjentów. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce rozpoczynając od 2,5 mg, w zakresie zmian do 20 mg/dobę. 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 z kontrolowanych badań dotyczących utrzymywania się tego wpływu lub bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8). Informacje dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania są ograniczone głównie do danych z otwartych, niekontrolowanych badań klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana zamiennie z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobieg metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 biorą udział w tworzeniu metabolitów N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach na zwierzętach wykazały znamienne mniejszą aktywność *in vivo* niż olanzapina. Aktywność farmakologiczna zależy głównie od związku macierzystego – olanzapiny.

Eliminacja

Po podaniu doustnym, średni okres półtrwania olanzapiny w końcowej fazie eliminacji u zdrowych osób różnił się zależnie od wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) średni okres półtrwania olanzapiny był wydłużony w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami (51,8 wobec 33,8 godzin), natomiast klirens był zmniejszony (17,5 wobec 18,2 l/godz.). 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 godzin), klirens natomiast był zmniejszony (18,9 wobec 27,3 l/godz.). Profil bezpieczeństwa olanzapiny (5-20 mg) zarówno w grupie kobiet (n = 467), jak i mężczyzn (n = 869) był porównywalny.

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

W małym badaniu oceniającym wpływ zaburzeń czynności wątroby u 6 osób z klinicznie istotną marskością wątroby (stopień A (n = 5) i B (n = 1) wg klasyfikacji Child-Pugh) wykazano niewielki wpływ na farmakokinetykę olanzapiny po podaniu doustnym (pojedyncza dawka 2,5 – 7,5 mg). U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano niewielkie zwiększenie klirensu ogólnoustrojowego i krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji w porównaniu z osobami bez zaburzeń czynności wątroby (n = 3). W grupie osób z marskością wątroby było więcej osób palących (4/6; 67%) niż w grupie bez zaburzeń czynności wątroby (0/3; 0%).

Palenie tytoniu

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

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.

Dzieci i młodzież

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 mniejszą liczbę palących tytoń wśród młodzieży. Te czynniki przypuszczalnie przyczyniały się do większej średniej 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, wysilone oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki stan pół-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 przeciwoholinergiczne 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 ilości krążących we krwi leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie ilości krążących 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. (3-krotność dawki maksymalnej u człowieka), a parametry czynności rozrodczych u szczurów po dawce 3 mg/kg mc. (9-krotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

Działanie mutagenne

Olanzapina nie wykazywała działania mutagennego lub klastogennego w pełnym zakresie testów standardowych, w tym w testach mutacji w komórkach bakterii i testach u ssaków *in vitro* i *in vivo*.

Działanie rakotwórcze

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna i guma Guar (Avicel CE 15)
Krospowidon (Typ A)
Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna
Aspartam (E 951)
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z watą bawełnianą higroskopijną i środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy), z zakrętką z PP z pierścieniem gwarancyjnym.

7, 10, 14, 28, 30, 56, 98, 100, 250, 500 tabletek.

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC: Formowany na zimno blister warstwowy składający się z OPA / AL / laminatu PVC z jednej strony i z laminatu z folii aluminiowej (papier / poliester / AL / lakier uszczelniający termicznie) z drugiej strony.

7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98, 100 tabletek w tekturowym pudełku.

(7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98, 100) x 1 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olanzapina Mylan, 5 mg: pozwolenie nr 21795

Olanzapina Mylan, 10 mg: pozwolenie nr 21796

Olanzapina Mylan, 15 mg: pozwolenie nr 21797

Olanzapina Mylan, 20 mg: pozwolenie nr 21798

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 stycznia 2019 r.

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

11/2019