

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapin Actavis, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapin Actavis, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapin Actavis, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapin Actavis, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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 2,8 mg aspartamu (E951).

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 5,6 mg aspartamu (E951).

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 8,4 mg aspartamu (E951).

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 11,2 mg aspartamu (E951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

5 mg,

Okrągła, obustronnie wypukła, żółta tabletki o średnicy 6 mm i oznaczona „O” po jednej stronie, która szybko rozpada się po umieszczeniu w jamie ustnej lub w wodzie, albo innym płynie odpowiednim do podania leku.

10 mg

Okrągła, obustronnie wypukła, żółta tabletki o średnicy 8 mm i oznaczeniu „O1” po jednej stronie, która szybko rozpada się po umieszczeniu w jamie ustnej lub w wodzie, albo innym płynie odpowiednim do podania leku.

15 mg

Okrągła, obustronnie wypukła, żółta tabletki o średnicy 9 mm i oznaczeniu „O2” po jednej stronie, która szybko rozpada się po umieszczeniu w jamie ustnej lub w wodzie, albo innym płynie odpowiednim do podania leku.

20 mg

Okrągła, obustronnie wypukła, żółta tabletko o średnicy 10 mm i oznaczeniu „O3” po jednej stronie, która szybko rozpada się po umieszczeniu w jamie ustnej lub w wodzie, albo innym płynie odpowiednim do podania leku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długotrwałym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

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

U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną, jest ona wskazana w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Schizofrenia

Zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę.

Epizod manii

Dawka początkowa wynosi 15 mg na dobę w pojedynczej dawce w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. W przypadku pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. Jeśli wystąpi nowy epizod manii, epizod mieszany lub epizod depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę) i, jeżeli istnieją wskazania kliniczne, zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowo może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg na dobę. Zwiększenie dawki ponad zalecaną dawkę początkową jest wskazane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej, niż co 24 godziny.

Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie.

W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku

do olanzapiny w postaci tabletek powlekanych, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Dawka i częstość 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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Mniejsza dawka początkowa (5 mg na dobę) nie jest rutynowo zalecana, jednak powinna być rozważana u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, jeśli przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i jej zwiększanie należy przeprowadzić tylko z zachowaniem ostrożności.

Osoby palące tytoń

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowego korygowania w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu. Zaleca się kontrolę kliniczną i należy rozważyć zwiększenie dawki olanzapiny, jeżeli jest to konieczne (patrz punkt 4.5).

Jeśli występuje więcej niż jeden czynnik, który mógłby powodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, kiedy jest to wskazane, należy przeprowadzić z zachowaniem ostrożności.

W przypadkach, kiedy konieczne jest zwiększanie dawki co 2,5 mg, należy stosować inne postacie farmaceutyczne olanzapiny.

(Patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Podczas krótkotrwałych badań z udziałem młodzieży zgłaszano znacznie większy przyrost masy ciała oraz większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny niż w badaniach z udziałem dorosłych (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy umieszczać w ustach, gdzie szybko się rozpada w ślinie i może być łatwo połknięta. Trudno wyjąć z jamy ustnej nienaruszoną tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej. Ponieważ tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażywać bezpośrednio po otwarciu blistra. Ewentualnie tabletkę można rozpuścić tuż przed podaniem w pełnej szklance wody lub innego odpowiedniego napoju (soku pomarańczowego, soku jabłkowego lub mleka). Nie należy dotykać mokrymi rękami tabletek ulegających rozpadowi w ustach, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

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 przesączenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić po kilku dniach lub tygodniach. W tym czasie należy dokładnie monitorować stan pacjentów.

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, zwiększoną umieralnością oraz ryzykiem występowania niepożądanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (średnia wieku 78 lat) z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotny wzrost częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% do 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była związana z dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) ani z czasem leczenia. Czynnikiem ryzyka zwiększającym śmiertelność był między innymi wiek >65 lat, trudności w połykaniu, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była wyższa u pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych tych czynników ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano zdarzenia mózgowo-naczyniowe (np. udar, przejściowy atak niedokrwienny) włącznie z przypadkami śmiertelnymi. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% do 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia mózgowo-naczyniowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek powyżej 75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane zostały uznane za czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych w grupie leczonych olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona 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 z większą częstością niż gdy stosowano placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagano, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy) oraz aby przez cały czas badania przyjmowali te same leki przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg na dobę i następnie zwiększano, w zależności od decyzji badacza, maksymalnie do 15 mg na dobę.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Podczas stosowania olanzapiny zgłaszano również rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości i objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowo może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, mioglobinuria (rabdmioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych objawów klinicznych ZZN, wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym również olanzapina muszą być odstawione.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy

z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym.

Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. wykonywać pomiar stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na rok. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym Olanzapin Actavis, należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8, i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną, a następnie raz na kwartał.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią zmiany w stężeniu lipidów, należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym Olanzapin Actavis, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie co 5 lat.

Aktywność antycholinergiczna

Choć wykazano aktywność antycholinergiczną olanzapiny w badaniach *in vitro*, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami jest ograniczone, należy zachować ostrożność, przepisując lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażoną jelit lub podobnymi chorobami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przemijające i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących produkty lecznicze o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (w tym wątrobokomórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby oraz mieszaną postać uszkodzenia wątroby), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiegokolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i (lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące powodować neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i (lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku indukowanym przez leki w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku spowodowanym przez współistniejącą chorobę, radioterapię bądź chemioterapię i u pacjentów z hipereozynofilią lub chorobą mieloproliferacyjną. U pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i walproinianem często zgłaszano neutropenię (patrz punkt 4.8).

Przerwanie leczenia

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 obserwowano niezbyt często (0,1-1%) występowanie klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QTc u osób leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF < 500 ms przed rozpoczęciem badania) bez istotnej różnicy częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca w porównaniu z placebo. Należy zachować ostrożność, stosując olanzapinę z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Związek przyczynowy pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie został ustalony. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, np. unieruchomienie pacjenta, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Ponieważ olanzapina działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność, stosując ją jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Ponieważ olanzapina wykazuje *in vitro* działanie antagonisty dopaminy, może działać antagonistycznie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Napady drgawek

Olanzapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom obniżającym próg drgawkowy. Napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną były zgłaszane niezbyt często. W większości tych przypadków zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały ze statystycznie istotną mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko późnych dyskinez rośnie wraz z czasem trwania ekspozycji na leczenie, dlatego też, jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Po odstawieniu leku objawy te mogą przejściowo się zaostrzyć lub dopiero wystąpić.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku, w trakcie badań klinicznych obserwowano niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zalecane jest okresowe mierzenie ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu olanzapiny do obrotu zgłaszano nagłe zgony sercowe 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. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiana parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.8

i 5.1).

Substancja pomocnicza

Aspartam (E951)

Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią.

Pojemnik na tabletki zawiera środek pochłaniający wilgoć, którego nie należy połykać.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

Z uwagi na to, że olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które wybiórczo indukują lub hamują ten izoenzym mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może w konsekwencji prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono istotne hamowanie metabolizmu olanzapiny przez fluwoksaminę, która jest swoistym inhibitorem CYP1A2. Stężenie maksymalne C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn. Pole pod krzywą (AUC) zwiększało się średnio odpowiednio o 52% i o 108%. W razie równoczesnego stosowania fluwoksaminy lub innego inhibitora CYP1A2, takiego jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

Węgiel aktywny zmniejsza dostępność biologiczną podanej doustnie olanzapiny o 50 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających kwas solny (glin, magnez) czy cymetydyna w istotny sposób wpływały na farmakokinetykę olanzapiny.

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

Olanzapina może wywierać działanie antagonistyczne wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji, jak potwierdzono to w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) ani diazepamu (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany

jego dawkowania po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny i produktów podawanych w leczeniu choroby Parkinsona u pacjentów z chorobą Parkinsona i otępieniem (patrz punkt 4.4).

Odstęp QTc

Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie olanzapinę z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet. Pacjentka powinna zostać poinformowana o konieczności powiadomienia lekarza o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Nie mniej jednak, ze względu na ograniczone doświadczenie u kobiet w ciąży, olanzapina może być u nich stosowana jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Noworodki, których matki stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym olanzapinę) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na wystąpienie działań niepożądanych, obejmujących objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia. Objawy te mogą mieć różną ciężkość i czas trwania. Zgłaszano przypadki: pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, zaburzeń oddechowych lub trudności podczas karmienia. W konsekwencji noworodki, których matki stosowały leki przeciwpsychotyczne w trzecim trymestrze ciąży, powinny być uważnie obserwowane.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet, karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana z mlekiem ludzkim. U niemowląt średnia ekspozycja (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Należy poinformować pacjentki, że nie powinny karmić piersią niemowląt podczas przyjmowania olanzapiny.

Płodność

Wpływ na płodność nie jest znany (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ olanzapina może wywołać senność i zawroty głowy, należy poinformować pacjentów, aby zachowali szczególną ostrożność podczas obsługiwanie maszyn i prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli

Najczęściej (u $\geq 1\%$ pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka,

ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. 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 $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (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	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²	
Zaburzenia układu nerwowego				
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie ¹¹ Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ Późna dyskineza ¹¹ Amnezja ⁹ Dyzartria Jąkanie ¹¹ Zespół niespokojnych	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) ¹² Objawy odstawienne ^{7,12}	

		nóg ¹¹		
Zaburzenia serca				
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QT _c (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) ¹¹	
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz 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 antycholinergiczne w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcia ⁹ Nadmierne wydzielanie śliny ¹¹	Zapalenie trzustki ¹¹	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
	Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) ¹¹	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie		Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
	Ból stawów ⁹		Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych ¹¹	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu		

		Uczucie parcia ¹¹ na pęcherz		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				
				Zespół odstawienny u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm ¹²	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka ¹⁰			
Badania diagnostyczne				
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny		

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

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 ($\geq 6,2$ mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,17$ do $< 6,2$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często.

⁴ Obserwowano zwiększenie początkowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo

(<5,56 mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,56$ 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 ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiana stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69$ do <2,26 mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l) występowała bardzo często.
- 6 W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie różna od stwierdzanej w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzyę i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększonymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych w chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.
- 7 W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie 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 dwukrotnej górnej granicy normy.
- 9 Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych zebranych w Ogólnej Bazie Danych dotyczącej Olanzapiny.
- 10 Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych zebranych w Ogólnej Bazie Danych dotyczącej Olanzapiny.
- 11 Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została określona na podstawie danych zebranych w Ogólnej Bazie Danych dotyczącej Olanzapiny.
- 12 Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału ufności 95% na podstawie danych zebranych w Ogólnej Bazie Danych dotyczącej Olanzapiny.

Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)

Odsetek pacjentów, u których występowały istotne klinicznie zmiany związane ze zwiększeniem masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL lub triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni przez 9-12 miesięcy, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, obserwowano zwiększoną częstość zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4). Bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki. Często stwierdzano 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 (po zastosowaniu agonistów dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy, które występowały częściej niż w grupie placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skojarzone stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% pacjentów; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze ($\geq 10\%$) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie leczenia olanzapiną w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów wystąpiło 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 wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Choć nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leku na młodzież i na dorosłych, to porównano dane z badań z udziałem młodzieży z wynikami badań z udziałem dorosłych.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotne klinicznie zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży, niż u pacjentów dorosłych, po podobnej ekspozycji. Wzrost masy ciała i odsetek pacjentów w wieku młodzieńczym, u których wystąpiło istotne klinicznie zwiększenie masy ciała, były większe podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie) w porównaniu z obserwowanymi podczas krótkotrwałego leczenia.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała ¹³ , zwiększenie stężenia triglicerydów ¹⁴ , zwiększenie apetytu. <i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu ¹⁵ .
Zaburzenia układu nerwowego <i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba snu, letarg, senność).
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).
Badania diagnostyczne <i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ¹⁶ .

¹³ Po krótkotrwałej terapii (mediana trwania 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych (kg) o $\geq 7\%$ występowało bardzo często (40,6%), często zaś o $\geq 15\%$ (7,1%) i o $\geq 25\%$ (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie) wystąpiło zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości początkowych o $\geq 7\%$ u 89,4% pacjentów, o $\geq 15\%$ u 55,3% i o $\geq 25\%$ u 29,1% pacjentów.

¹⁴ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,016$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l) i zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,016$ do $< 1,467$ mmol/l) do dużych

wartości ($\geq 1,467$ mmol/l).

- ¹⁵ 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/l) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l) występowały bardzo często.
- ¹⁶ Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawami bardzo często występującymi (częstość $> 10\%$) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

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

Postępowanie

Brak swoistej odtrutki przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane są standardowe procedury postępowania w przedawkowaniu (tzn. płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywnego 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 i 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 aż do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05A H03.

Działanie farmakodynamiczne

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

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących 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 modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje 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, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście "anksjolitycznym".

W przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (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 (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

Skuteczność kliniczna

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz w dwóch na trzy badania porównawcze z innym lekiem, obejmujących łącznie 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 rozpoznaną schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi i zaburzeniami pokrewnymi, 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 haloperidolem (- 3,1).

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

W 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po olanzapinie i których następnie zrandomizowano do grup otrzymujących placebo lub olanzapinę, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby dwubiegunowej.

Wykazano ponadto statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w zapobieganiu nawrotom manii lub depresji.

W innym 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po terapii skojarzonej olanzapiną i litem i których następnie zrandomizowano do grupy leczonej olanzapiną lub litem w monoterapii, nie wykazano statystycznie by olanzapina była gorsza niż lit w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby afektywnej dwubiegunowej (olanzapina 30,0%, lit 38,3%; $p = 0,055$).

W 18-miesięcznym badaniu u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii lub epizodu mieszanego, u których osiągnięto stabilizację po leczeniu skojarzonym olanzapiną i lekiem stabilizującym nastrój (lit lub walproinian), nie stwierdzono statystycznie istotnej przewagi długotrwałego stosowania olanzapiny z litem albo olanzapiny z walproinianem nad stosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnianie nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

Dzieci i młodzież

Kontrolowane dane dotyczące skuteczności działania produktu leczniczego u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) są ograniczone i obejmują wyniki krótkotrwałych badań nad schizofrenią (6 tygodni) i epizodami manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (3 tygodnie) u mniej niż 200 pacjentów w wieku młodzieńczym. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian 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 kontrolowanych danych dotyczących 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 olanzapinie 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 5-8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Dystrybucja

Stopień wiązania olanzapiny z białkami osocza wynosił około 93% dla zakresu stężeń od około 7 do około 1000 ng/ml. Olanzapina w osoczu wiąże się głównie z albuminami oraz α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-CYP2D6 biorą udział w tworzeniu metabolitów: N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach na zwierzętach wykazały znamiennej mniejszą aktywność *in vivo* niż olanzapina. Aktywność farmakologiczna głównie zależy 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 dłuższy niż u młodszych zdrowych osób (odpowiednio 51,8 i 33,8 godzin), natomiast klirens był zmniejszony (odpowiednio 17,5 i 18,2 l/h). Obserwowana u osób w podeszłym wieku zmienność parametrów farmakokinetycznych utrzymywała się w granicach obserwowanych u osób młodszych. U 44 pacjentów ze schizofrenią, w wieku powyżej 65 lat podawanie olanzapiny w dawkach od 5 do 20 mg na dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem zdarzeń niepożądanych.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był nieco dłuższy u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio - 36,7 i 32,3 godziny), klirens natomiast był zmniejszony (odpowiednio 18,9 i 27,3 l/h). Profil bezpieczeństwa olanzapiny (5-20 mg) w grupie kobiet (n = 467) 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 (odpowiednio 37,7 i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 l/h i 25,0 l/h). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

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 h w stosunku do 30,4 h), a klirens zmniejszony (18,6 l/h w stosunku do 27,7 l/h).

Klirens osoczowy olanzapiny jest mniejszy u osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych, mniejszy u kobiet niż u mężczyzn oraz mniejszy u osób niepalących niż u palących. Jednak zakres wpływu wieku, płci lub palenia tytoniu na klirens olanzapiny i na okres półtrwania jest mały w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

W badaniach z udziałem osób rasy kaukaskiej, Japończyków oraz Chińczyków nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych między tymi trzema populacjami.

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra (po podaniu pojedynczej dawki)

Objawy toksyczności u gryzoni po doustnym podaniu były typowe dla silnych neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok, zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczura). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to: sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małą pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy oraz trwających do 1 roku u szczurów i psów, głównymi objawami były: hamowanie aktywności ośrodkowego układu nerwowego, objawy działania antycholinergicznego i obwodowe zaburzenia hematologiczne. Tolerancja prowadziła do hamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wskaźniki wzrostu były zmniejszone po dużych dawkach. Przemijające działania leku, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, to: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczole sutkowym.

Toksyczność hematologiczna

Wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie liczby leukocytów u szczurów; jednak brak dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, małopłytkowość lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc./dobę ([AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12 - 15 razy większe niż u ludzi otrzymujących dawkę 12 mg). U psów z cytopenią nie stwierdzono działań niepożądanych dotyczących progenitorowych i proliferujących komórek szpiku kostnego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogenne. U szczurów sedacja przejawia się zaburzeniem zdolności samców do kojarzenia się. Cykle płciowe były zaburzone po dawce 1,1 mg/kg mc. (trzykrotność dawki maksymalnej u człowieka), a parametry reprodukcyjne u szczurów po dawce 3 mg/kg (dziewięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

Działanie mutagenne

Olanzapina nie wykazywała działania mutagenne ani klastogenne w pełnym zakresie testów standardowych, w tym w testach mutacji w komórkach bakterii i testach u ssaków *in vitro* i *in vivo*.

Działanie rakotwórcze

W oparciu o wyniki badań na myszach i szczurach można stwierdzić, że olanzapina nie wykazuje działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
L-Metionina
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Krospowidon (typ B)
Aspartam (E951)
Celuloza mikrokrystaliczna
Guar

Magnezu węglan ciężki
Aromat pomarańczowy Silesia 1209603133.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister

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

Pojemnik na tabletki

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium do wyciskania.

Blister Aluminium/Aluminium do rozdzierania, perforowany podzielny na dawki pojedyncze.

Pojemnik HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zamykany nakrętką LDPE zabezpieczającą przed otwarciem.

Wielkość opakowań

Opakowanie zawierające blistry do wyciskania: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70 i 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Opakowanie zawierające blistry do rozdzierania: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70, 96 i 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Pojemnik na tabletki: 30 i 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olanzapin Actavis, 5 mg
Pozwolenie nr 15624

Olanzapin Actavis, 10 mg
Pozwolenie nr 15625

Olanzapin Actavis, 15 mg
Pozwolenie nr 15626

Olanzapin Actavis, 20 mg
Pozwolenie nr 15627

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lutego 2014

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

Lipiec 2020 r.