

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PARNASSAN, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg olanzapiny (*Olanzapinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 216,690 mg laktozy jednowodnej oraz 0,24 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Parnassan 10 mg tabletki powlekane – okrągłe, białe, dwuwypukłe powlekane tabletki o średnicy 10 mm, z napisem „N 26” wytłoczonym po jednej stronie .

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Parnassan jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Parnassan jest skuteczny w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Parnassan jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie, olanzapina jest 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 jednym podaniu w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej - zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę. U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji należy kontynuować podawanie olanzapiny (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 dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta, w zakresie od 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest zalecane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i w zasadzie powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Parnassan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. W krótkotrwałych badaniach u młodocianych pacjentów zgłaszano większe przyrosty masy ciała i większe zmiany stężeń lipidów i prolaktyny niż w badaniach u pacjentów dorosłych (patrz punkty: 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2)

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i (lub) wątroby

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 powinna być ostrożnie zwiększana.

Płeć

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów płci żeńskiej nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów płci męskiej.

Osoby palące

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.5).

W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, pacjenci niepalący) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.5 oraz 5.2).

Sposób podawania

Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia podawania olanzapiny należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Tabletki powlekane produktu leczniczego Parnassan zawierają lecytynę sojową. Nie należy podawać tego produktu leczniczego pacjentom z alergią na soję lub orzeszki ziemne.
- Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego do poprawy klinicznej może dojść po upływie kilku dni, a nawet kilku tygodni. W tym okresie pacjent powinien być uważnie monitorowany.

Psychozy i (lub) zaburzenia zachowania związane z otępieniem

Parnassan nie jest zatwierdzony do leczenia pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeń zachowania związanych z otępieniem, z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni), obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (średnia wieku 78 lat), z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania związanymi z otępieniem, odnotowano dwukrotny wzrost

częstości zgonów u pacjentów otrzymujących olanzapinę w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (3,5% vs. 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była zależna od dawki olanzapiny (średnia dawka dobową 4,4 mg) ani od czasu leczenia. Czynnikiem ryzyka, mogącym prowadzić do zwiększonej śmiertelności w tej grupie pacjentów są: wiek > 65 lat, utrudnione połykanie, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji treści żołądka) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Śmiertelność wśród pacjentów otrzymujących olanzapinę była jednakże wyższa niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo niezależnie od wymienionych czynników ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych zgłaszano zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przejściowy atak niedokrwienny), włącznie z przypadkami śmiertelnymi. Odnotowano trzykrotny wzrost częstości zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów otrzymujących olanzapinę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (1,3% vs. 0,4%). U wszystkich pacjentów otrzymujących olanzapinę bądź placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe stwierdzono obecność czynników ryzyka. Wiek > 75 lat, otępienie naczyniowe i (lub) mieszane były uznane za czynniki ryzyka zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów otrzymujących olanzapinę. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w toku prowadzenia tych badań.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania produktu Parnassan w leczeniu psychozy związanej z przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często i częściej niż w przypadku stosowania placebo zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i występowanie omamów (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była skuteczniejsza od placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W tych badaniach wymagane było, aby początkowy stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę produktów leczniczych przeciw chorobie Parkinsona (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni te same produkty lecznicze przeciw chorobie Parkinsona w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg/dobę i następnie dawkę zwiększano - w zależności od decyzji badacza - maksymalnie do 15 mg/dobę.

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. Także podczas stosowania olanzapiny zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rhabdmioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o nie wyjaśnionej przyczynie bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo zaostrzenie cukrzycy ze sporadycznie współwystępującą 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 jakiekolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, 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.

Zaburzenia lipidowe

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów otrzymujących olanzapinę obserwowano niepożądane zmiany stężenia lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian stężenia 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 jakiekolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę, 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 *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 łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Wpływ na czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych - AlAT i AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie 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 występującą ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym.

U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkową, cholestatyczną oraz mieszaną postać uszkodzenia wątroby), należy przerwać podawanie 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 mogące wywołać neutropenię, u pacjentów z wywiadem dotyczącym zahamowania czynności i (lub) toksycznego uszkodzenia szpiku indukowanego przez leki, przez chorobę współistniejącą, radioterapię bądź chemioterapię i u pacjentów z hipereozynofilią lub chorobą mieloproliferacyjną.

Często zgłaszano neutropenię u pacjentów otrzymujących jednocześnie olanzapinę i walproinian (patrz punkt 4.8).

Przerwanie leczenia

Rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), w przypadku nagłego odstawienia olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: wzmożone pocenie, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

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

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Związek przyczynowy pomiędzy występowaniem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych a przyjmowaniem olanzapiny nie został ustalony. Niemniej, ponieważ u pacjentów ze schizofrenią często występują nabyte czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, należy wcześniej rozpoznać oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne wobec wszystkich czynników ryzyka ŻChZZ, takich jak np. unieruchomienie.

Wpływ na aktywność OUN

Ze względu na to, że olanzapina działa pierwotnie na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podając ją jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Ponieważ

wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą, możliwe jest przeciwstawne działanie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub, u których występują czynniki obniżające próg drgawkowy. Napady drgawek u pacjentów stosujących olanzapinę zgłaszano niezbyt często. W większości tych przypadków w wywiadzie występowały napady drgawek lub występowały czynniki ryzyka ich wystąpienia.

Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej olanzapina była związana z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania dyskinez wywołanych leczeniem. Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez rośnie wraz z długością leczenia. Dlatego, jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnej dyskinezy, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Objawy te mogą przejściowo ulec osłabieniu lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w wieku podeszłym obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste 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

Produkt leczniczy Parnassan nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Badania u pacjentów w wieku 13-17 lat ujawniły różne reakcje niepożądane, w tym przyrost masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktoza

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

Soja

Tabletki produktu leczniczego Parnassan zawierają lecytynę sojową. Pacjenci, którzy mają alergię na soję, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież:

Badania interakcji przeprowadzano tylko u dorosłych.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale 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 specyficznym 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 przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy lub innego inhibitora CYP1A2, takiego jak np. cyprofloksacyna należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających kwas solny (sole glinu i magnezu) 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 układu CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. Potwierdzono to w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepamu (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem.

Monitorowanie stężeń 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 spożywających alkohol lub stosujących produkty lecznicze mogące 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 olanzapinę jednocześnie z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest odpowiednich badań z grupą kontrolną u kobiet w ciąży. Należy poinformować pacjentkę, aby w czasie leczenia olanzapiną powiadomiła lekarza o zajściu w ciążę lub o planowanej ciąży. Ze względu na ograniczone doświadczenie u ciężarnych, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym olanzapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia, które mogą różnić się pod względem ciężkości oraz czasu trwania po porodzie. Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności,

niewydolności oddechowej lub zaburzeń związanych z karmieniem. Dlatego też, noworodki należy uważnie monitorować.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana z mlekiem kobiecym. U niemowląt średnia ekspozycja (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). U pacjentek w okresie karmienia piersią nie jest wskazane przyjmowanie 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 wpływu 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 obsługi maszyn, w tym pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

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, akatyzja, 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 stawów, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy keratynowej i obrzęk.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane w badaniach klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania objawów niepożądanych 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
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	rozwój lub zaostrenie cukrzycy, czasem skojarzone z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	hipotermia

	apetytu		
Zaburzenia układu nerwowego			
senność	zawroty głowy; akatyzyja ⁶ ; parkinsonizm ⁶ ; dyskinezy ⁶	napady drgawek (w większości przypadków dotyczyły pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie) ¹¹ ; dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ ; późne dyskinezy ¹¹ ; amnezja ⁹ ; dysartria	złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4) ¹² ; objawy odstawienne ^{7,12}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
		krwawienie z nosa ⁹	
Zaburzenia serca			
		bradykardia; wydłużenie odstępu QT _c (patrz punkt 4.4)	częstoskurcz komorowy i (lub) migotanie komór; nagły zgon sercowy (patrz punkt 4.4) ¹¹
Zaburzenia naczyń			
niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰		zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit			
	łagodne i przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	wzdęcie brzucha ⁹	zapalenie trzustki ¹¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (A1AT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie		zapalenie wątroby (w tym wątrobowo-komórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) ¹¹

	leczenia (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	wysypka	nadwrażliwość na światło; łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	ból stawów ⁹		rabdomioliza (rozpad mięśni prążkowanych) ¹¹
Zaburzenia nerek i układu moczowego			
		nietrzymanie moczu; zatrzymanie moczu; uczucie parcia na pęcherz ¹¹	
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 i (lub) powiększenie piersi u mężczyzn	priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	astenia; uczucie zmęczenia; obrzęk; gorączka ¹⁰		
Badania diagnostyczne			
zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ ; duża aktywność fosfokinazy kreatynowej ¹¹ ; duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ ; duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Nieznana
			zespół odstawienny u noworodków (patrz punkt 4.6)

¹ Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu 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%), a 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 o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowych występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7 % i 12,3% pacjentów).

² Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

³ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($<5,17$ mmol/l) do wartości wysokich ($\geq 6,2$ mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,17$ do $<6,2$ mmol/l) do wartości wysokich ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często.

⁴ Obserwowano zwiększenie początkowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo ($<5,56$ mmol/l) do wartości wysokich (≥ 7 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,56$ do <7 mmol/l) do wartości wysokich (≥ 7 mmol/l) występowały bardzo często.

⁵ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($<1,69$ mmol/l) do wartości wysokich ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69$ do $<2,26$ mmol) do wartości wysokich ($\geq 2,26$ mmol/l) występowały bardzo często.

⁶ W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzję i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększającymi 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 odstawienia 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 w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny.

¹⁰ Oszacowane na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny.

¹¹ Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dla którego częstość występowania została określona na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny.

¹² Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dla którego częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału ufności 95% na podstawie danych w Ogólnej Bazie 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 po pierwszych 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się w przybliżeniu po 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększoną częstość występowania zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów przyjmujących olanzapinę, w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4). Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu.

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

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jednoczesne stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie jednoczesnego 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 podawania olanzapiny jednocześnie 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 masy wyjściowej. 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 masy wyjściowej u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Parnassan nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leku na młodzież i na dorosłych. Jednak porównano dane z badań z udziałem młodzieży z wynikami badań z udziałem dorosłych.

W poniższej tabeli zestawiono 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 podczas podobnej ekspozycji. Stopień wzrostu 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 wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. 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 , 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 w jamie ustnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności transferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).
Badania diagnostyczne <i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylu-transferazy (GGT), zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ¹⁶ .

¹³ Po krótkotrwałej terapii (mediana trwania 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych 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 o $\geq 7\%$ u 89,4% pacjentów, o $\geq 15\%$ u 55,3% i o $\geq 25\%$ u 29,1% pacjentów w stosunku do wartości początkowych.

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

¹⁵ Często obserwowano zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($<4,39$ mmol/l) do wartości wysokich ($\geq 5,17$ mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 4,39$ do $<5,17$ mmol) do wartości wysokich ($\geq 5,17$ 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe:

Bardzo częstymi objawami (częstość $>10\%$) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie i (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 przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowej dawki nie większej niż 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po ostrym przedawkowaniu około 2 g doustnej olanzapiny.

Postępowanie:

Brak specyficznego antidotum przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane może być wdrożenie standardowego postępowania w przedawkowaniu (tzn. płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50-60%.

Leczenie objawowe oraz monitorowanie czynności życiowych organizmu, obejmujące leczenie niedociśnienia i zapaści naczyniowej oraz wspomaganie oddychania, należy prowadzić w zależności od objawów klinicznych. Nie należy stosować epinefryny, dopaminy ani żadnych sympatykomimetyków o działaniu pobudzającym na receptory beta, ponieważ pobudzenie tych receptorów prowadzi do pogłębienia niedociśnienia. Konieczne jest monitorowanie układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Należy prowadzić ścisły nadzór medyczny oraz monitoring stanu zdrowia pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne; diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepy; kod ATC: N05AH03.

Działanie farmakodynamiczne

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wywierającym działanie za pośrednictwem licznych układów receptorowych.

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo ($K_i < 100$ nM) do receptorów serotonergicznym 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminergicznym 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, dopaminergicznym i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do tych receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie zmniejsza aktywność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego (A10) mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowie (A9) zaangażowane w procesy kontroli ruchów. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, co stanowi test aktywności przeciwpsychotycznej leku, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie działań niepożądanych związanych z kontrolą ruchów. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników 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 – Single Photon Emission Computed Tomography) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowie 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 stosowania

W dwóch (na dwa przeprowadzone) badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz w dwóch (na trzy przeprowadzone) badaniach porównawczych 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 rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizofrenicznych i zaburzeń pokrewnych, z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (średnie wartości 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany 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, 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, których następnie zrandomizowano do grupy leczonej olanzapiną lub litem w monoterapii, nie wykazano statystycznie istotnej niższości olanzapiny w stosunku do litu 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

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 (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 bardziej nasilone 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 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

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. Izoenzymy cytochromu P450: CYP1A2 oraz 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 fazie eliminacji u zdrowych osób różnił się zależnie od wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) średni okres półtrwania olanzapiny był przedłużony w porównaniu z młodszymi osobami zdrowymi (odpowiednio 51,8 w porównaniu z 33,8 godz), natomiast klirens był zmniejszony (odpowiednio - 17,5 w porównaniu z 18,2 l/godz). U osób w podeszłym wieku zmienność parametrów farmakokinetycznych utrzymywała się w granicach rejestrowanych 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 olanzapiny w fazie eliminacji był nieco dłuższy u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio - 36,7 w porównaniu z 32,3 godz), natomiast klirens był mniejszy (odpowiednio - 18,9 w porównaniu z 27,3 l/godz). Jednakże profil bezpieczeństwa olanzapiny (5-20 mg) zarówno w grupie kobiet (n=467), jak i mężczyzn (n=869) był porównywalny.

Zaburzenia czynności nerek

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

Osoby palące

U palących osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby średni okres półtrwania olanzapiny w fazie eliminacji był wydłużony (39,3 godziny), a klirens zmniejszony (18,0 l/godz) w porównaniu ze zdrowymi, niepalącymi osobami (odpowiednio 48,8 godziny i 14,1 l/godz).

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (mężczyźni i kobiety) średni okres półtrwania w fazie eliminacji był wydłużony (38,6 godz w stosunku do 30,4 godz), a klirens zmniejszony (18,6 l/godz w stosunku do 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 stopień wpływu wieku, płci lub palenia tytoniu na klirens olanzapiny i na okres półtrwania jest mały w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

U młodzieży w wieku od 13 do 17 lat farmakokinetyka olanzapiny jest podobna jak 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 jak 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 małych pojedynczych dawek doustnych 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: zahamowanie aktywności ośrodkowego układu nerwowego, objawy działania antycholinergicznego i obwodowe zaburzenia hematologiczne. Tolerancja prowadziła do hamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wskaźniki wzrostu były zmniejszone po dużych dawkach.

Odwracalne działania leku, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, obejmowały zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczole sutkowym.

Toksyczność hematologiczna

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

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

Rdzeń tabletki:

Krospowidon (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

Ludipress: (Laktoza jednowodna, Powidon K30, Krospowidon [typ A])

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

OPADRY AMB OY-B-28920 White:

Polialkohol winylowy – częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E 553b)

Lecytyna sojowa (E 322)

Guma ksantanowa (E 415)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii oPA-Al-PVC/Al zawierające 10 tabletek.
W jednym tekturowym pudełku znajdują się 3 blistry lub 9 blisterów.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. Z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16050

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.10.2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO