

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapina STADA, 5 mg, tabletki powlekane  
Olanzapina STADA, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olanzapina STADA, 5 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg olanzapiny.

Olanzapina STADA, 10 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Olanzapina STADA, 5 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 116,6 mg laktozy bezwodnej i 0,128 mg lecytyny sojowej.

Olanzapina STADA, 10 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 233,2 mg laktozy bezwodnej i 0,256 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Olanzapina STADA, 5 mg, tabletki powlekane  
Okrągła, dwuwypukła, biała tabletki powlekana o średnicy 8 mm, z nadrukiem „O1” po jednej stronie.

Olanzapina STADA, 10 mg, tabletki powlekane  
Okrągła, dwuwypukła, biała tabletki powlekana o średnicy 10 mm, z nadrukiem „O3” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest wskazana w długookresowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą 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 dobrą 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, podawana jako dawka pojedyncza 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, kontynuować leczenie tą samą dawką, aby zapobiec nawrotom. 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 zaburzeń nastroju.

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 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest zalecane 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.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i (lub) wątroby*

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg).

W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.

##### *Osoby palące*

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Palenie tytoniu może indukować metabolizm olanzapiny. Zaleca się monitorowanie w warunkach klinicznych i można rozważyć zwiększenia dawki, jeżeli to konieczne (patrz punkt 4.5).

Jeśli występuje więcej niż jeden czynnik, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.5 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Olanzapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. W krótkookresowych badaniach u młodzieży stwierdzono większy przyrost masy ciała oraz zmiany stężenia lipidów i prolaktyny niż w badaniach u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

## 4.3 Przeciwwskazania

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

Olanzapina STADA zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem jaskry z wąskim kątem przesączania.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

##### Psychozy zależne od otępienia i (lub) zaburzenia zachowania

Olanzapina nie jest zalecana do stosowania u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (średnia wieku 78 lat), z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotnie wzrost częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% do 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) ani czasem leczenia. Czynniki ryzyka występujące w tej populacji pacjentów, predysponujące do zwiększonej śmiertelności, obejmowały: wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Jednak częstość zgonów była większa u pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynników ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (ang. *cerebrovascular adverse events*, CVAE, np. udar, przemijający napad niedokrwienności), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych (CVAE) 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 naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie leczonych olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w tych badaniach.

##### Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące częściej niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W tych badaniach wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali 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/dobę i następnie 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. Podczas stosowania olanzapiny również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym olanzapiny.

### Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym.

Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego zgodnie ze stosowanymi wytycznymi leczenia przeciwpsychotycznego, np.: badanie stężenia glukozy we krwi na początku leczenia, 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie co roku. Pacjentów leczonych dowolnym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym olanzapiną, należy obserwować celem wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy, należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np.: na początku leczenia, 4, 8 i 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie, co kwartał.

### Zmiany stężenia lipidów

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany stężenia lipidów (patrz punkt 4.8). Zaburzenia lipidów należy leczyć zgodnie z właściwą praktyką kliniczną, zwłaszcza u pacjentów z dyslipidemią oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju zaburzeń lipidowych. U pacjentów otrzymujących dowolny lek przeciwpsychotyczny, w tym olanzapinę, należy regularnie sprawdzać stężenie lipidów, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np.: na początku leczenia, 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia a następnie co 5 lat.

### Działanie antycholinergiczne

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 przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi chorobami.

### Czynność wątroby

Zwykle obserwowano przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza na początku leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonywać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zaburzeń czynności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. Jeśli stwierdzono zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub 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 leki mogące wywoływać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności 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  $< 0,01\%$ ), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny, zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

### Odstęp QT

W badaniach klinicznych wydłużenie odstępu QTc u osób leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  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 częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca w porównaniu z placebo. Jednakże, należy zachować ostrożność stosując olanzapinę z innymi lekami wydłużającymi odstęp QTc, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, zmniejszonym stężeniem potasu lub magnezu we krwi.

### Choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ( $\geq 0,01\%$  i  $< 1\%$ ) zgłaszano przemijające występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). Nie potwierdzono związku przyczynowego między tą chorobą a stosowaniem olanzapiny. Jednak, ponieważ u pacjentów ze schizofrenią często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE, np. unieruchomienie pacjentów, powinny zostać rozpoznane i powinny zostać podjęte odpowiednie działania zapobiegawcze.

### Ogólne działanie na OUN

Ze względu na to, że olanzapina działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując ją jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą, możliwe jest działanie antagonistyczne wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

### Drgawki

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom obniżającym próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

### Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych, trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko późnych dyskinez rośnie wraz z czasem trwania leczenia. Dlatego, 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 ulec zaostrzeniu lub dopiero wystąpić.

### Niedociśnienie ortostatyczne

W trakcie badań klinicznych u pacjentów w wieku podeszłym obserwowano 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 związane z olanzapiną jak z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi uwzględnionymi w analizie zbiorczej.

### Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży. Badania u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat wykazały występowanie różnych działań niepożądanych, w tym zwiększenie masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych i zwiększenie stężeń prolaktyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

### Laktoza

Olanzapina STADA, tabletki powlekane, zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Lecytyna sojowa

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową, która jest źródłem białka sojowego. Produktu nie należy stosować, jeśli u pacjenta stwierdzono alergię na soję lub na orzeszki ziemne z uwagi na ryzyko reakcji nadwrażliwości. Zaobserwowano krzyżowe reakcje alergiczne między białkiem sojowym a białkami zawartymi w orzeszkach ziemnych.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

### Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale 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 o, odpowiednio, 52% i 108%. W przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy lub innego inhibitora CYP1A2, takiego jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

### Zmniejszenie biodostępności

Węgiel aktywowany zmniejsza dostępność biologiczną podanej doustnie olanzapiny o 50 do 60% i należy go podawać co najmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po olanzapinie.

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 spodziewać się szczególnych interakcji co potwierdzono w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (reprezentujących głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) ani diazepam (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 dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

#### Ogólne działanie na OUN

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub przyjmujących produkty lecznicze hamujące ośrodkowy układ nerwowy.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny u pacjentów przyjmujących leki przeciw chorobie Parkinsona oraz z otępieniem (patrz punkt 4.4).

#### Odstęp QTc

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktów leczniczych, które wydłużają odstępn QTc (patrz punkt 4.4).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy poinformować pacjentkę, aby powiadomiła lekarza o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Ze względu na ograniczone doświadczenie u kobiet w ciąży, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

U noworodków narażonych na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym olanzapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży istnieje ryzyko działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia, o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano przypadki: pobudzenia, wzmożonego napięcia, obniżonego napięcia, drżenia, senności, zespołu zaburzeń oddechowych lub zaburzeń przyjmowania pokarmu. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu 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 mechanicznych.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### *Dorośli*

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (obserwowane u  $\geq 1\%$  pacjentów) podczas badań klinicznych, powiązane ze stosowaniem olanzapiny to: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększone stężenie prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie łaknienia, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie cholinolityczne, przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, osłabienie, uczucie zmęczenia, gorączka, bóle stawów, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność

gamma-glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatynowej oraz obrzęk.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej podano działania niepożądane oraz zmiany wyników badań laboratoryjnych uzyskane ze zgłoszeń spontanicznych oraz w badaniach klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano 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 ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
	eozynofilia, leukopenia <sup>10</sup> , neutropenia <sup>10</sup>		małopłytkowość <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
		nadwrażliwość <sup>11</sup>		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
zwiększenie masy ciała <sup>1</sup>	zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>2,3</sup> , zwiększenie stężenia glukozy <sup>4</sup> , zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>2,5</sup> , cukromocz, zwiększenie łaknienia	rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) <sup>11</sup>	hipotermia <sup>12</sup>	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
senność	zawroty głowy, akatyzyja <sup>6</sup> , parkinsonizm <sup>6</sup> , dyskineza <sup>6</sup>	drgawki (głównie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub czynnikami ryzyka drgawek) <sup>11</sup> , dystonia (w tym rotacyjne ruchy gałki ocznej) <sup>11</sup> , późna dyskineza <sup>11</sup> , amnezja <sup>9</sup> , zaburzenia mowy, syndrom niespokojnych nóg	złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4) <sup>12</sup> , objawy odstawienia <sup>7,12</sup>	
<b>Zaburzenia serca</b>				
		bradykardia, wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagły zgon (patrz punkt 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
niedociśnienie ortostatyczne <sup>10</sup>		zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zator tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				



		krwawienie z nosa <sup>9</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
	łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	wzdęcia <sup>9</sup>	zapalenie trzustki <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
	przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		zapalenie wątroby (w tym wątrobowo-mórkowe, cholestatyczne lub mieszane uszkodzenie wątroby) <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
	wysypka	nadwrażliwość na światło, łysienie		Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi - DRESS
<b>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej</b>				
	bóle stawów <sup>9</sup>		rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
		nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, uczucie parcia na pęcherz <sup>11</sup>		
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>				
				zespół odstawienny u noworodków (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>				
	zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet	brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)	priapizm <sup>12</sup>	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
	astenia, uczucie zmęczenia, obrzęk, gorączka <sup>10</sup>			
<b>Badania diagnostyczne</b>				
zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>8</sup>	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej <sup>10</sup> , duża aktywność fosfokinazy	zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny		

	kreatynowej <sup>11</sup> , duże stężenie gamma-glutamylotransferazy <sup>10</sup> i duże stężenie kwasu moczowego <sup>10</sup>			
--	--	--	--	--

- <sup>1</sup> Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI). 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).
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> 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) do dużych wartości ( $> 6,2$  mmol/l) występowały bardzo często.
- <sup>4</sup> Obserwowano zwiększenie początkowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo ( $< 5,56$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 7$  mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych ( $\geq 5,56$  do  $< 7$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 7$  mmol/l) występowały bardzo często,
- <sup>5</sup> Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ( $< 1,69$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,69$  do  $< 2,26$  mmol) do dużych wartości ( $> 2,26$  mmol/l) występowały bardzo często.
- <sup>6</sup> 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, akatyzię 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.
- <sup>7</sup> W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności i wymioty.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> Zdarzenie niepożądane stwierdzone na podstawie badań klinicznych w Zintegrowanej Bazie Danych dotyczącej olanzapiny.
- <sup>10</sup> Stwierdzono na podstawie stężeń oznaczanych w badaniach klinicznych w Zintegrowanej Bazie Danych dotyczącej olanzapiny.

<sup>11</sup>Zdarzenie niepożądane stwierdzone na podstawie spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania określoną przy pomocy Zintegrowanej Bazy Danych dotyczącej olanzapiny.

<sup>12</sup>Zdarzenie niepożądane stwierdzone na podstawie spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania określoną na górnej granicy 95% przedziału ufności przy pomocy Zintegrowanej Bazy Danych dotyczącej olanzapiny.

#### Długotrwała ekspozycja (co najmniej 48 tygodni)

Odsetek pacjentów, u których występowały znaczące klinicznie działania niepożądane, jak zwiększenie masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL lub triglicerydów, zwiększał się wraz z czasem leczenia. U dorosłych pacjentów, którzy ukończyli leczenie trwające od 9 do 12 miesięcy, szybkość zwiększania się średniego stężenia glukozy malała po około 6 miesiącach.

#### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, leczeniu olanzapiną towarzyszyła większa częstość zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych niż w grupie placebo (patrz również 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 badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (po zastosowaniu agonistów dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy. Występowały one 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% osób; 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 podawania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$  w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową było związane ze zwiększeniem masy ciała o  $\geq 7\%$  w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

#### Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do leczenia dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących działanie leku u młodzieży i osób dorosłych, porównano dane z badań klinicznych u młodzieży z badaniami przeprowadzonymi u dorosłych.

Następująca tabela podsumowuje zgłoszone działania niepożądane, występujące częściej u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat), niż u dorosłych lub działania niepożądane, które zidentyfikowano podczas krótkotrwałych badań klinicznych u młodzieży. Wydaje się, że znaczące klinicznie zwiększenie masy ciała ( $\geq 7\%$ ) po porównywalnej ekspozycji na produkt występuje częściej w populacji młodzieży, niż u dorosłych. Wielkość wzrostu masy ciała i odsetek pacjentów w grupie młodzieży, u których wystąpiło znaczące klinicznie zwiększenie masy ciała, był większy po długotrwałej ekspozycji (co najmniej 24 tygodnie), niż po krótkotrwałej ekspozycji.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano jako:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ),  
często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

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

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

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

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

<sup>16</sup> 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo często (częstość  $> 10\%$ ) objawy przedawkowania to: częstoskurcz, pobudzenie lub agresja, 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 zgonów już po ostrym przedawkowaniu dawki nie większej niż 450 mg, ale też przeżycia po przyjęciu doustnym dawki około 2 g.

### Postępowanie

Brak swoistego antidotum dla olanzapiny. 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%.

Zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta należy rozpocząć leczenie objawowe i monitorować czynności życiowe, w tym należy uwzględnić leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych. Nie stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu krążenia w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo ( $K_i$ ; <100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, cholinergicznym receptorów muskarynowych M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha_1$  adrenergicznych i histaminowych receptorów H<sub>1</sub>. 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 5HT<sub>2</sub> niż dopaminowych D<sub>2</sub> oraz większą aktywność do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż D<sub>2</sub> w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowie (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 „anksjogenicznym”.

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT<sub>2A</sub> niż receptorów dopaminergicznym D<sub>2</sub>. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowie receptorów D<sub>2</sub> 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 kontrolowane badania porównawcze, obejmujące łącznie 2900 pacjentów ze schizofrenią, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych, z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (średnie wartości 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ( $p = 0,001$ ) na korzyść olanzapiny (- 6,0) w porównaniu z haloperidolem (- 3,1).

U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, po 3 tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu (diwalproinian) w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała także 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 randomizowano 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 randomizowano 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

U młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) dane z kontrolowanych badań dotyczących skuteczności są ograniczone do krótkotrwałych badań skuteczności leczenia schizofrenii (6 tygodni) i epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (3 tygodnie) u mniej niż 200 pacjentów w wieku młodzieńczym. Stosowano zmienne dawki olanzapiny, rozpoczynając leczenie od 2,5 mg z zakresem do 20 mg/dobę. Podczas leczenia olanzapiną, u młodzieży zanotowano znacznie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Rząd wielkości zmian stężenia całkowitego cholesterolu na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) był większy u młodzieży niż u dorosłych. Brak danych dotyczących działania podtrzymującego, a dane dotyczące długookresowego bezpieczeństwa są ograniczone (patrz punkty 4.4 i 4.8). 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 w większości ograniczają się do danych z badań otwartych i niekontrolowanych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiąga stężenia maksymalne w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano całkowitej dostępności biologicznej 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  $\alpha_1$ -kwaśną glikoproteiną.

### Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzężania i utleniania. Głównym występującym w krwiobieg 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 znamienne 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 wydłużony w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami (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 > 65 lat podawanie olanzapiny w dawkach od 5 do 20 mg/dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem zdarzeń niepożądanych.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był nieco dłuższy u kobiet niż u mężczyzn (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) zarówno w grupie kobiet (n = 467), jak i mężczyzn (n = 869) był porównywalny.

### Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamienych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin 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.

### Osoby palące

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

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (mężczyźni i kobiety) średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku był wydłużony (38,6 h 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. Jednakże 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 pomiędzy tymi trzema populacjami.

#### Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat): właściwości farmakokinetyczne olanzapiny u młodzieży i dorosłych są podobne. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była większa u młodzieży o około 27%. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą i dorosłymi obejmują mniejszą średnią masę ciała oraz pojedyncze przypadki palenia tytoniu wśród młodzieży. Te czynniki mają prawdopodobnie udział w większej ekspozycji obserwowanej 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 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: 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. Odwracalne działania leku, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, to: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczołach sutkowych.

#### Toksyczność hematologiczna

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

#### Toksyczny wpływ na rozród

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 mc. (dziewięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

#### Działanie mutagenne

Olanzapina nie wykazywała działania mutagennego ani 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:*

Laktoza bezwodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ A)  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka tabletki:*

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Lecytyna sojowa  
Guma ksantan

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### *Blistry*

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

#### *Pojemniki*

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/Aluminium.

Pojemniki HDPE z zamknięciem z LDPE i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Dostępne opakowania:

Olanzapina STADA, 5 mg:

Blistry zawierające 7, 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98 lub 112 tabletek powlekanych.

Pojemniki zawierające 30, 100 lub 500 tabletek powlekanych.

Olanzapina STADA, 10 mg:

Blistry zawierające 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 lub 112 tabletek powlekanych.

Pojemniki zawierające 30, 100 lub 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16708, 16709

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.08.2014 r.

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

30.04.2017