

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 2,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 80.7 mg laktozy, jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki są białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe i powlekane, z oznaczeniem „2,5”, wytłoczonym na jednej stronie oraz „OLZ” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym 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, olanzapina wskazana jest do zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), i jeżeli istnieją wskazania kliniczne – 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 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 leku.

Dzieci i młodzież

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

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 powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

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

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

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem. Nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była

spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującym populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, był wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% wobec 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, otyłość, nadciśnienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni 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 10 mg/dobę.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. 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 kreatyninowej, mioglobinaemia (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 odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie 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 jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na kwartał.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpyschotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpyschotycznego, 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 przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

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

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Rzadko ($\geq 0,01\%$ do $1,01\%$), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrego objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotnie klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia $[QTcF] \geq 500$ milisekund [ms] w każdym momencie na początku badania, dla pacjentów z odstępem QTcF < 500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże, jak w przypadku innych leków przeciwpyschotycznych, należy zachować ostrożność zalecając jednocześnie stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu 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.

Zakrzep z zatorami

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

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

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. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą.

Napady drgawek

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 wystąpienia 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

U pacjentów w wieku podeszłym obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiana parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny. Odległe skutki występowania tych działań niepożądanych nie były badane i pozostają nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktoza

Tabletki OLANZAPINE CIPLA zawierają laktozę. Pacjenci, cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia, związane z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

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 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 o odpowiednio 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 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

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

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

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

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

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących leki 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 jednocześnie olanzapinę z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Po urodzeniu, 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 objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

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 przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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

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 triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstotliwości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia		Trombocytopenia ¹¹

Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko
	Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		
Zaburzenia układu immunologicznego			
		Nadwrażliwość ¹¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Aktyzja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia (patrz wywiady ¹¹ Dystonia w tym rotacje gałek ocznych ¹¹ Idiozygmatyczna dyskineza ¹¹ Amnezja ⁹ Dyzartria	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) ¹² Objawy odstawienne ^{7,12}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
		krwawienie z nosa ⁹	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) ¹¹
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcie ⁹	Zapalenie trzustki ¹¹

Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przejęściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) ¹¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Ból stawu ⁹		Rozład mięśni i ścięgna Przebieg przebiegających prążkowanych ¹¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm ¹²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka ¹⁰		
Badania laboratoryjne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	
			Nieznana
Ciąża, poród i okres okołoporodowy			

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko

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%), o $\geq 15\%$ często (4,2%), a o $\geq 25\%$ niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7 % i 12,3% pacjentów).

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

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

⁵ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,69$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69$ do $< 2,26$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ 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, akatyzie 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 przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: potenie 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 Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

- ¹¹ Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu 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 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 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem schizofrenii, 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 mózgu.

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, 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 (>10%) występowanie drżenia rąk, 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 w leczeniu 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.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość 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 przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

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

¹³ Po krótkotrwałej terapii (mediana trwania 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych (kg) o $\geq 7\%$ występowało bardzo często (40,6%), często zaś o $\geq 15\%$ (7,0%) i o $\geq 25\%$ (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie), wystąpiło zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości początkowych o $\geq 7\%$ u 89,4% pacjentów, o $\geq 15\%$ u 55,3% i o $\geq 25\%$ u 29,1% pacjentów.

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

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

¹⁶ Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

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

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są: delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca ($<2\%$ przypadków przedawkowania), zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowej dawki nie większej niż 400 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka 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 i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ

beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny,, kod ATC: N05A H03.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅, α_1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. 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 pojedynczym fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie risperidonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie kłozapiną.

Skuteczność kliniczna

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz w dwóch na trzy badania porównawcze z innym lekiem, obejmujące 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.

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 trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperidolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów

manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

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

W innym 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po terapii skojarzonej olanzapiną i litem, i których następnie zrandomizowano do grupy leczonej olanzapiną lub litem w monoterapii, nie wykazano statystycznie istotnej niższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby afektywnej dwubiegunowej (olanzapina 30,0%, placebo 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

Doświadczenie w stosowaniu produktu u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) jest ograniczone. Obejmuje wyniki 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. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, trójglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego wpływu. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiąga 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.

Biotransformacja

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 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 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 przedłużony 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 dawce 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 znamiennych 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 palących osób 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 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): farmakokinetyka olanzapiny jest podobna u młodzieży i u osób dorosłych. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była o około 27% większa u młodzieży. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą a osobami dorosłymi uwzględniały mniejszą średnią masę ciała oraz mniejszą liczbę osób palących w grupie młodzieży. Czynniki te mogą wpływać na większą średnią ekspozycję obserwowaną u młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra (po podaniu pojedynczej dawki)

Objawy toksyczności u gryzoni po doustnym podaniu były typowe dla silnych neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok, zahamowanie przyrostu

masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczura). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy 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, zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczołach sutkowymi.

Toksyczność hematologiczna:

Wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował, niezależnie od dawki, zmniejszenie ilości leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie ilości leukocytów u szczurów, jednakże brak jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, trombocytopenię 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 neutropenią 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 mc. (dziesięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

Działanie mutagenne

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

Działanie rakotwórcze

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
hydroksypropyloceluloza
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry II White zawierająca:
hypromelozę (E464)
tytanu dwutlenek (E171)
laktozę jednowodną

glikol polietylenowy 3000
trioctan glicerolu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Formowane na zimno blistry aluminiowe pakowane w tekturowe pudełka zawierające po 28 lub 56 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/07/426/001 – Olanzapine Cipla – 2.5 mg – tabletki powlekane–28 tabletek w pudełku
EU/1/07/426/002 – Olanzapine Cipla – 2.5 mg – tabletki powlekane–56 tabletek w pudełku

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopad 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 01 października 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 161.3 mg laktozy jednowodnej
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki są białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe i powlekane, z oznaczeniem „Z 5”, wytłoczonym na jednej stronie oraz „NEO” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym 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, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), i jeżeli istnieją wskazania kliniczne – 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 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 leku.

Dzieci i młodzież

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

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 powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i 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.

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

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.4 Specyficzne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem. Nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) lub czasem trwania

leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującymi populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, był wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% wobec 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, otyłość, nadciśnienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni 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 leków przeciwpsychotycznych. 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 kreatyninowej, mioglobinuria (rhabdomyoliza) 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 odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z zaleceniami 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 jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na kwartał.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu

lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, 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 przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

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

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

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

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF < 500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu 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.

Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Przyczyny pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie zostały ustalone. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie

żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, np. unieruchomienie, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

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. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą.

Napady drgawek

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 wystąpienia 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

U pacjentów w wieku podeszłym obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny. Odległe skutki występowania tych działań niepożądanych nie były badane i pozostają nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktacja

Tabletki OLANZAPINE CIPLA zawierają laktozę. Pacjenci, cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia, związane z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

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 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 o odpowiednio 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 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

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

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

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

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. 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 diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Całkowita aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących leki 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 omdleniem (patrz punkt 4.4)

Odstęp QTc

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Po urodzeniu, 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 objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodka.

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 przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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

Dorośli

Najczęściej (u $\geq 1\%$ pacjentów) zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, trójglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, aktywny parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabela przedstawienie objawów niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocytopenia ¹¹
Zaburzenia układu immunologicznego			

Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko
		Nadwrażliwość ¹¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Aktywność ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie ¹¹ Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ Późna dyskineza ¹¹ Amnezja Dyzakcja	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) ¹² Objawy podstawienne ^{7, 12}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
		Wznowienie z nosa ⁹	
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) ¹¹
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcie ⁹	Zapalenie trzustki ¹¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przebiegiowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		uszkodzenia wątroby) ¹¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Ból stawu ⁹		Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych ¹¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz ¹¹	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm ¹²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	
			Nieznana
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			
			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%), o $\geq 15\%$ często (4,2%), a o $\geq 25\%$ niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7 % i 12,3% pacjentów).

² 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 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 ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często.

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

⁵ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,69$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69$ do $< 2,26$ mmol) do dużych wartości ($\geq 2,26$ 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, akatyzyę 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 przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

⁸ W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy.

⁹ Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

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

¹¹ Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu 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 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 trójglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z 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, 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 (>10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia snu. 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 w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań klinicznych pokrywających wpływ leku na młodzież i na dorosłych. Jednak porównano dane z badań z udziałem młodzieży z wynikami badań z udziałem dorosłych.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość 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 opisie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała¹³, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁴, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹⁵.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenie żołądka i jelit <i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).
Badania diagnostyczne <i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ¹⁶ .

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

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

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

¹⁶ Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami (częstość $>10\%$) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy piramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznymi 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 przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny,, kod ATC: N05A H03.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅, α_1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. 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) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie risperidonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie kłozapiną.

Skuteczność kliniczna

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz w dwóch na trzy badania porównawcze z innym lekiem, obejmujące 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 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 trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperidolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) jest ograniczone. Obejmuje wyniki 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. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego wpływu. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiąga 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 glikoproteina.

Biotransformacja

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 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 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 przedłużony 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 znamiennych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 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 palących osób 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 24,1 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 26,4 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 oszacowaną.

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

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 gruczoł sutkowy.

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 jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, trombocytopenię 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 reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogennego. U szczurów sedacja przejawiała 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, 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 karcynogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
hydroksypropyloceluloza
magnez stearynian

otoczka tabletki

Opadry II White zawierająca:
hypromelozę (E464)
tytanu dwutlenek (E171)
laktozę jednowodną
glikol polietylenowy 3000
trioctan glicerolu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Formowane na zimno blistry aluminiowe pakowane w tekturowe pudełka zawierające po 28 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/426/003 - Olanzapine Cipla – 5 mg – tabletki powlekane–28 tabletek w pudełku
EU/1/07/426/004 - Olanzapine Cipla – 5 mg – tabletki powlekane–56 tabletek w pudełku

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopad 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 01 października 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 7,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 7,5 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 242 mg, laktozy jednowodnej
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki są białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe i powlekane, z oznaczeniem „OLZ 7,5”, wytłoczonym na jednej stronie oraz „NEO” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym 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, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), i jeżeli istnieją wskazania kliniczne – 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 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 leku.

Dzieci i młodzież

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

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 powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.

Płeć

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

Osoby palące

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących.

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

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.4 Specyficzne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem. Nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) lub czasem trwania

leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującymi populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, był wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% wobec 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, ołepienie naczyń lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni 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 leków przeciwpsychotycznych. 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 kreatyninowej, 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 odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z zaleceniami 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 jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na kwartał.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu

lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, 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 przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

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

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

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

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF < 500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność zalecając jednocześnie stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu 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.

Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Przyczyny pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie zostały ustalone. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie

żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, np. unieruchomienie, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

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. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą.

Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom obniżającym próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek 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 wystąpienia 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

U pacjentów w wieku podeszłym obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny. Odległe skutki występowania tych działań niepożądanych nie były badane i pozostają nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktacja

Tabletki OLANZAPINE CIPLA zawierają laktozę. Pacjenci, cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia, związane z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

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 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 o odpowiednio 52% i o 108%. W przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy lub innego inhibitora CYP1A2 takiego jak np. ciprofloksacyna, 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 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

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

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

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

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. 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 diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Całkowita aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących leki 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 omdleniem (patrz punkt 4.4)

Odstęp QTc

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Po urodzeniu, 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 objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodka.

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 przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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

Dorośli

Najczęściej (u $\geq 1\%$ pacjentów) zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, trójglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, aktywny parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabela przedstawienie objawów niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocytopenia ¹¹
Zaburzenia układu immunologicznego			

Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko
		Nadwrażliwość ¹¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Aktywność ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie ¹¹ Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ Późna dyskineza ¹¹ Amnezja Dyzakcja	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) ¹² Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ^{7,12}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
		Wznowienie z nosa ⁹	
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) ¹¹
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcie ⁹	Zapalenie trzustki ¹¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przebiegiowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać)

Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko
	AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		uszkodzenia wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych ¹¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz ¹¹	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm ¹²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰	Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	
			Nieznana
Ciąża, poród i okres okołoporodowy			
			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%), o $\geq 15\%$ często (4,2%), a o $\geq 25\%$ niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7 % i 12,3% pacjentów).

² Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów) 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 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 ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często.

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

⁵ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,69$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69$ do $< 2,26$ mmol) do dużych wartości ($\geq 2,26$ 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, akatyzyę 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 ruchowych dyskinéz i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

⁷ W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

⁸ W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy.

⁹ Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

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

¹¹ Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu 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 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 trójglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z 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, 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 (>10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia snu. 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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. 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.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość 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 przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała¹³, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁴, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹⁵.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenie żołądka i jelit

Często: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu¹⁶.

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

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

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

¹⁶ Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami (częstość $>10\%$) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy piramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznymi 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 przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny,, kod ATC: N05A H03.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅, α_1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „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_{2A} niż receptorów dopaminergicznym D₂. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie risperidonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie kłozapiną.

Skuteczność kliniczna

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz w dwóch na trzy badania porównawcze z innym lekiem, obejmujące 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 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 trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperidolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) jest ograniczone. Obejmuje wyniki 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. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, trójglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego wyniku. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiąga 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 glikoproteina.

Biotransformacja

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 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 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 przedłużony 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 znamiennych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 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 palących osób 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 24,1 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 27,7 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 oszacowaną.

W badaniach z udziałem osób ras 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): farmakokinetyka olanzapiny jest podobna u młodzieży i u osób dorosłych. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była o około 27% większa u młodzieży. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą a osobami dorosłymi uwzględniały mniejszą średnią masę ciała oraz mniejszą liczbę osób palących w grupie młodzieży. Czynniki te mogą wpłynąć na większą średnią ekspozycję obserwowaną u młodzieży.

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 gruczoł sutkowy.

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 jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, trombocytopenię 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 reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogennego. U szczurów sedacja przejawiała 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, 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 karcynogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
hydroksypropyloceluloza
magnez stearynian

Opłuczka tabletki

Opadry II White zawierająca:
hypromelozę (E464)
tytanu dwutlenek (E171)
laktozę jednowodną
glikol polietylenowy 3000
trioctan glicerolu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Formowane na zimno blistry aluminiowe pakowane w tekturowe pudełka zawierające po 28 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW

Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/426/005 - Olanzapine Cipla – 7.5 mg – tabletki powlekane–28 tabletek w pudełku

EU/1/07/426/006 - Olanzapine Cipla – 7.5 mg – tabletki powlekane–56 tabletek w pudełku

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopad 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 01 października 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 322.6 mg, laktozy, jednowodnej
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki są białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe i powlekane, z oznaczeniem „Z 10”, wytłoczonym na jednej stronie oraz „NEO” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym 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, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), i jeżeli istnieją wskazania kliniczne – 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 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 leku.

Dzieci i młodzież

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

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 powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.

Płeć

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

Osoby palące

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących.

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

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.4 Specyficzne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem. Nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) lub czasem trwania

leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującymi populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, był wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% wobec 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, ołpienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni 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 leków przeciwpsychotycznych. 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 kreatyninowej, 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 odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie 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 przyjmujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na kwartał.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu

lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, 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 przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

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

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

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

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF <500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu 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.

Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Przyczyny pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie zostały ustalone. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie

żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, np. unieruchomienie, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

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. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą.

Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom obniżającym próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek 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 wystąpienia 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

U pacjentów w wieku podeszłym obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny. Odległe skutki występowania tych działań niepożądanych nie były badane i pozostają nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktacja

Tabletki OLANZAPINE CIPLA zawierają laktozę. Pacjenci, cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia, związane z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

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 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 o odpowiednio 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 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

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

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

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

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. 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 diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Całkowita aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących leki 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 ośpieniem (patrz punkt 4.4)

Odstęp QTc

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Po urodzeniu, 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 objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodka.

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 przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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

Dorośli

Najczęściej (u $\geq 1\%$ pacjentów) zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, trójglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, aktywny parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabela przedstawienie objawów niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			

Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko
		Nadwrażliwość ¹¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasową ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Aktywność ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie ¹¹ Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ Późna dyskineza ¹¹ Amnezja ¹¹ Dyzakcja	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
		Zawanie z nosa ⁹	
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) ¹¹
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcie ⁹	Zapalenie trzustki ¹¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przebiegiowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		uszkodzenia wątroby) ¹¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Ból stawu ⁹		Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych ¹¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz ¹¹	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm ¹²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka ¹⁰		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸	Zwiększenie aktywności fosfatazy szkieletowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	
			Nieznana
Ciąża, poród i okres okołoporodowy			
			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%), o $\geq 15\%$ często (4,2%), a o $\geq 25\%$ niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości

wyjściowych o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7 % i 12,3% pacjentów).

² Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów) 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 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 ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często.

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

⁵ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,69$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69$ do $< 2,26$ mmol) do dużych wartości ($\geq 2,26$ 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, akatyzyę 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 przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

⁸ W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy.

⁹ Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

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

¹¹ Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu 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 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 trójglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z 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, 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 (>10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia snu. 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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. 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.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość 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 przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała¹³, zwiększenie stężenia triglicerydów¹⁴, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹⁵.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenie żołądka i jelit <i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).
Badania diagnostyczne <i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ¹⁶ .

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

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

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

¹⁶ Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami (częstość $>10\%$) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy piramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznymi 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 przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny,, kod ATC: N05A H03.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅, α_1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. 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) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie risperidonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie kłozapiną.

Skuteczność kliniczna

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz w dwóch na trzy badania porównawcze z innym lekiem, obejmujące 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 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 trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperidolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) jest ograniczone. Obejmuje wyniki 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. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, trójglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego wyniku. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiąga 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 glikoproteina.

Biotransformacja

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 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 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 przedłużony 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 znamiennych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 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 palących osób 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 24,1 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 27,7 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 oszacowaną.

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

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 gruczoł sutkowy.

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 jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, trombocytopenię 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 reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogennego. U szczurów sedacja przejawiała 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, 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 karcynogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
hydroksypropyloceluloza
magnez stearynian

otoczka tabletki

Opadry II White zawierająca:
hypromelozę (E464)
tytanu dwutlenek (E171)
laktozę jednowodną
glikol polietylenowy 3000
trioctan glicerolu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Formowane na zimno blistry aluminiowe pakowane w tekturowe pudełka zawierające po 28 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/426/007 - Olanzapine Cipla – 10 mg – tabletki powlekane – 7 tabletek w pudełku
EU/1/07/426/008 - Olanzapine Cipla – 10 mg – tabletki powlekane – 28 tabletek w pudełku
EU/1/07/426/009 - Olanzapine Cipla – 10 mg – tabletki powlekane – 56 tabletek w pudełku

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopad 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 01 października 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 315 mg, laktozy, jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki są niebieskie, eliptyczne, wypukłe i powlekane, z oznaczeniem 'NEO' wytłoczonym na jednej stronie, bez oznaczenia na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym 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, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), i jeżeli istnieją wskazania kliniczne – 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 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 leku.

Dzieci i młodzież

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

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 powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

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

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

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem. Nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynniki ryzyka, predysponującymi populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności,

był wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienności), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% wobec 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 ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni 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 leków przeciwpsychotycznych. 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, gorące pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, mioglobinuria (rabdomioliza) 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 częstozgłaszano 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 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 jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na kwartał.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami

przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt OLANZAPINE CIPLA, 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 przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

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

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

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

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF < 500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często ($0,1\%$ do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu 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.

Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Przyczyny pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie zostały ustalone. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie

żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, np. unieruchomienie, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

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. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą.

Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom obniżającym próg drgawkowy. Niezbyt częstozgłaszano 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 wystąpienia 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

U pacjentów w wieku podeszłym obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny. Odległe skutki występowania tych działań niepożądanych nie były badane i pozostają nieznane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktacja

Tabletki OLANZAPINE CIPLA zawierają laktozę. Pacjenci, cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia, związane z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

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 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 o odpowiednio 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 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

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

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

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

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. 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 diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Całkowita aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących leki 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 ośpieniem (patrz punkt 4.4)

Odstęp QTc

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Po urodzeniu, 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 objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodka.

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 przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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

Dorośli

Najczęściej (u $\geq 1\%$ pacjentów) zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, trójglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, aktywny parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabela przedstawienie objawów niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocytopenia ¹¹
Zaburzenia układu immunologicznego			

Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko
		Nadwrażliwość ¹¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Aktywność ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie ¹¹ Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ Późna dyskineza ¹¹ Amnezja ¹¹ Dyzakcja	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) ¹² Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
		Zawanie z nosa ⁹	
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) ¹¹
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcie ⁹	Zapalenie trzustki ¹¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przebiegiowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać)

Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko
	AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		uszkodzenia wątroby) ¹¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Ból stawu ⁹		Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych ¹¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz ¹¹	Uczucie parcia na pęcherz
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			
			Zespół odstawienny u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm ¹²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk ¹⁰		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	
			Nieznana

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%), o $\geq 15\%$ często (4,2%), a o $\geq 25\%$ niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości

wyjściowych o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7 % i 12,3% pacjentów).

² 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 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 ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często.

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

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

⁷ W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

⁸ W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy.

⁹ Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

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

¹¹ Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu 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 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 trójglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z 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, 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 (>10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia snu. 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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. 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.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość 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 opisie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała¹³, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁴, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹⁵.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenie żołądka i jelit

Często: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu¹⁶.

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

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

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

¹⁶ Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami (częstość $>10\%$) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy piramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznymi 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 przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny,, kod ATC: N05A H03.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅, α_1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.

W przeprowadzonym 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) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie risperidonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie kłozapiną.

Skuteczność kliniczna

W dwóch na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz w dwóch na trzy badania porównawcze z innym lekiem, obejmujące 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 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 trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperidolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) jest ograniczone. Obejmuje wyniki 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. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych dotyczących utrzymywania się tego wpływu. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiąga 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 glikoproteina.

Biotransformacja

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 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 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 przedłużony 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 znamiennych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 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 palących osób 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 24,1 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 26,4 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 oszacowaną.

W badaniach z udziałem osób ras 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): farmakokinetyka olanzapiny jest podobna u młodzieży i u osób dorosłych. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była o około 27% większa u młodzieży. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą a osobami dorosłymi uwzględniały mniejszą średnią masę ciała oraz mniejszą liczbę osób palących w grupie młodzieży. Czynniki te mogą wpłynąć na większą średnią ekspozycję obserwowaną u młodzieży.

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 gruczoł sutkowy.

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 jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, trombocytopenię 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 reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogennego. U szczurów sedacja przejawiała 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, 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 karcynogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
hydroksypropyloceluloza
magnez stearynian

Opłuczka tabletki

Opadry niebieski zawierający:
hypromelozę (E464)
dwutlenek tytanu (E171)
glikol propylenowy 6000
indygokarminę aluminium lake (E132)
błękit brylantowy FCF aluminium lake (E133)
czarny tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Formowane na zimno blistry aluminiowe pakowane w tekturowe pudełka zawierające po 28 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/426/010 - Olanzapine Cipla – 15 mg – tabletki powlekane – 28 tabletek w pudełku
EU/1/07/426/011 - Olanzapine Cipla – 15 mg – tabletki powlekane – 56 tabletek w pudełku

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopad 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 01 października 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE W BLISTRACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 2,5 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda powlekana tabletka zawiera 2,5 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Wielka Brytania
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/426/001 28 tabletek powlekanych
EU/1/07/426/002 56 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Olanzapine Cipla 2,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FORMOWANE NA ZIMNO OPAKOWANIA FOLIOWE BLISTRÓW ALUMINIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 2,5 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE W BLISTRACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 5 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda powlekana tabletka zawiera 5 mg olanzapiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w temp. poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, UK
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/426/003 28 tabletek powlekanych
EU/1/07/426/004 56 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Olanzapine Cipla 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FORMOWANE NA ZIMNO OPAKOWANIA FOLIOWE BLISTRÓW ALUMINIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 5 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE W BLISTRACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 7,5 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda powlekana tabletka zawiera 7,5 mg olanzapiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w temp. poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, UK
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/426/005 28 tabletek powlekanych
EU/1/07/426/006 56 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Olanzapine Cipla 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FORMOWANE NA ZIMNO OPAKOWANIA FOLIOWE BLISTRÓW ALUMINIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 7,5 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE W BLISTRACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 10 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda powlekana tabletka zawiera 10 mg olanzapiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w temp. poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, UK
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/426/007 7 tabletek powlekanych
EU/1/07/426/008 28 tabletek powlekanych
EU/1/07/426/009 56 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp).

15. INSTRUKCJA UŻYCI

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Olanzapine Cipla 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FORMOWANE NA ZIMNO OPAKOWANIA FOLIOWE BLISTRÓW ALUMINIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 10 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE W BLISTRACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 15 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda powlekana tabletka zawiera 15 mg olanzapiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w temp. poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, UK
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/426/010 28 tabletek powlekanych
EU/1/07/426/011 56 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp)

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANIA I Dawkowanie

Olanzapine Cipla 15 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FORMOWANE NA ZIMNO OPAKOWANIA FOLIOWE BLISTRÓW ALUMINIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Cipla 15 mg tabletki powlekane
Olanzapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Cipla (EU) Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg tabletki powlekane
OLANZAPINE CIPLA 5 mg tabletki powlekane
OLANZAPINE CIPLA 7,5 mg tabletki powlekane
OLANZAPINE CIPLA 10 mg tabletki powlekane
OLANZAPINE CIPLA 15 mg tabletki powlekane
Olanzapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek OLANZAPINE CIPLA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OLANZAPINE CIPLA
3. Jak zażywać lek OLANZAPINE CIPLA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek OLANZAPINE CIPLA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek OLANZAPINE CIPLA i w jakim celu się go stosuje

OLANZAPINE CIPLA należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi i jest stosowana w leczeniu:

- schizofrenii - choroby objawiającej się tym, że pacjent słyszy, widzi lub odczuwa rzeczy nieistniejące w rzeczywistości, ma sprzeczne z rzeczywistością przekonania, jest nadmiernie podejrzliwy i wycofuje się z kontaktów z innymi. Pacjent może odczuwać depresję, lęk lub napięcie;
- średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii - stanów chorobowych, których objawami są pobudzenie lub euforia.

Wykazano, że OLANZAPINE CIPLA zapobiega nawrotom tych objawów u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, u których uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie epizodu manii olanzapina.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OLANZAPINE CIPLA

Kiedy nie zażywać leku OLANZAPINE CIPLA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na olanzapinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Reakcja alergiczna może się objawiać wysypką, swędzeniem, obrzękiem na twarzy, opuchnięciem warg lub dusznością. Jeżeli wystąpiły takie objawy, należy poinformować o tym lekarza.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia dotyczące oczu, takie jak niektóre rodzaje jaskry (zwiększone ciśnienie w oku).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku OLANZAPINE CIPLA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Nie jest zalecane stosowanie leku OLANZAPINE CIPLA u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, ponieważ może on spowodować bardzo poważne działania niepożądane.
- Leki z tej grupy mogą powodować wystąpienie nieprawidłowych ruchów, zwłaszcza w obrębie twarzy lub języka. Jeżeli po zażyciu leku OLANZAPINE CIPLA wystąpi taki objaw, należy powiadomić o tym lekarza.
- Bardzo rzadko leki tego typu wywołują zespół objawów obejmujących gorączkę, przyspieszony oddech, pocenie się, sztywność mięśni, ospałość lub senność. Jeżeli wystąpią takie objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U pacjentów stosujących lek OLANZAPINE CIPLA obserwowano przyrost masy ciała. Należy systematycznie sprawdzać masę ciała pacjenta.
- U pacjentów stosujących lek OLANZAPINE CIPLA obserwowano wysokie stężenia cukru we krwi i wysokie stężenie lipidów (triglicerydów i cholesterolu). Przed zastosowaniem leku OLANZAPINE CIPLA i w trakcie jego stosowania lekarz powinien przeprowadzać badania krwi w celu określenia stężenia cukru we krwi i stężeń niektórych lipidów.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w przeszłości u pacjenta lub w rodzinie pacjenta występowały zakrzepy, ponieważ podobne leki były powiązane z tworzeniem zakrzepów krwi.

Jeśli u pacjenta występuje którekolwiek z niżej wymienionych schorzeń, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza prowadzącego:

- udar lub „mini” udar (przemijające objawy udaru);
- choroba Parkinsona;
- zaburzenia dotyczące gruczołu krokowego;
- niedrożność jelit (porażenna);
- choroba wątroby lub nerek;
- choroby krwi;
- choroba serca;
- cukrzyca;
- napady drgawek.

Jeżeli pacjent choruje na otępienie i wystąpił u niego kiedykolwiek udar lub „mini” udar, to powinien (lub jego opiekun powinien) o tym powiedzieć lekarzowi.

Rutynowo w celu zachowania ostrożności, u osób w wieku powyżej 65 lat lekarz może kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Dzieci i młodzież

Lek OLANZAPINE CIPLA nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i OLANZAPINE CIPLA

Osoby przyjmujące lek OLANZAPINE CIPLA mogą stosować inne leki wyłącznie za zgodą lekarza. Stosowanie leku OLANZAPINE CIPLA w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi, uspokajającymi lub nasennymi może wywoływać senność.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu:

- leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona;

- karbamazepiny (lek przeciwpadaczkowy i stabilizujący nastrój), fluwoksaminy (lek przeciwdepresyjny) lub cyprofloksacyny (antybiotyk) – może być konieczna zmiana dawki leku OLANZAPINE CIPLA.

OLANZAPINE CIPLA alkoholem

Nie należy pić alkoholu po przyjęciu leku OLANZAPINE CIPLA, ponieważ ten lek w skojarzeniu z alkoholem może wywoływać senność.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Leku OLANZAPINE CIPLA nie powinny przyjmować kobiety karmiące piersią, gdyż niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

U noworodków, których matki stosowały lek OLANZAPINE CIPLA w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane z karmieniem. W razie zaobserwowania takich objawów u własnego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

OLANZAPINE CIPLA może wywoływać senność. Jeżeli pojawia się senność, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać żadnych maszyn i urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza.

OLANZAPINE CIPLA zawiera laktozę

Jeżeli lekarz poinformuje o nietolerancji niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zażyciem tego produktu.

3. Jak przyjmować lek OLANZAPINE CIPLA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz zdecyduje ile tabletek oraz jak długo należy zażywać lek OLANZAPINE CIPLA. Dawka dobową leku OLANZAPINE CIPLA wynosi 5 do 20 mg. W razie ponownego wystąpienia objawów choroby należy powiadomić o tym lekarza. Nie należy jednak przerywać stosowania leku OLANZAPINE CIPLA, chyba że lekarz tak zdecyduje.

Tabletki OLANZAPINE CIPLA należy przyjmować raz na dobę zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy stale się przyjmować lek codziennie o tej samej porze. Nie ma znaczenia, czy tabletki zażywa się podczas posiłku czy nie. Tabletki powlekane OLANZAPINE CIPLA przyjmuje się doustnie. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą.

Zażywanie większej niż zalecana dawki leku OLANZAPINE CIPLA:

U pacjentów, którzy przyjęli większą niż zalecana dawkę leku OLANZAPINE CIPLA występowały następujące objawy: przyspieszone bicie serca, pobudzenie lub agresywne zachowanie, trudności w mówieniu, mimowolne ruchy (zwłaszcza mięśni twarzy i języka) oraz ograniczenie świadomości. Inne objawy to: ostre splątanie (dezorientacja), drgawki (padaczka), śpiączka, jednoczesne wystąpienie gorączki, szybkiego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i ospałości lub senności, zmniejszenie częstości oddechów, zachłyśnięcie, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, zaburzenia rytmu serca. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do szpitala, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów. Należy pokazać lekarzowi opakowanie z tabletkami.

Pominięcie zastosowania leku OLANZAPINE CIPLA:

Od razu po przypomnieniu należy przyjąć tabletkę. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku OLANZAPINE CIPLA

W przypadku poczucia poprawy nie należy przerywać zażywania tabletek. Ważne jest, aby przyjmować lek OLANZAPINE CIPLA tak długo, jak zaleci to lekarz.

W przypadku nagłego przerwania stosowania leku OLANZAPINE CIPLA mogą wystąpić następujące objawy: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty. Lekarz może zalecić stopniowe zmniejszenie dawki leku przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli wystąpią:

- nieprawidłowe ruchy, zwłaszcza w obrębie twarzy czy języka (często zgłaszane działanie niepożądane, które może dotyczyć do 1 na 10 pacjentów);
- zakrzepy krwi w żyłach (niekiedy często zgłaszane działanie niepożądane, które może dotyczyć do 1 na 100 pacjentów), szczególnie w nogach (objawy obejmują puchnięcie, ból, zaczerwienienie nogi), które mogą przenieszczać się w naczyniach krwionośnych do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza;
- jednoczesne występowanie gorączki, przyspieszonego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i ospałości lub senności (nie można określić częstości występowania tego działania niepożądanego na podstawie dostępnych danych).

Bardzo częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów) obejmują zwiększenie masy ciała, senność i zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi. We wczesnym etapie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy lub omdlenia (ze zwolnieniem czynności serca), szczególnie podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej. Zazwyczaj te objawy same ustępują, lecz jeżeli się utrzymują, należy poinformować o tym lekarza.

Częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów) obejmują zmiany liczby niektórych komórek krwi – stężenia lipidów w krwiobiegu, i przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych na początku leczenia, zwiększenie stężenia cukrów we krwi i moczu, zwiększenie stężenia kwasu moczowego i aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi wzmożone uczucie głodu, zawroty głowy, niepokój, drżenie, zaburzenia ruchu (dyskinezy), zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wysypkę, utratę siły, skrajne zmęczenie, zatrzymanie wody w organizmie

powodujące obrzęki rąk, stóp lub okolicy kostek gorączka, ból stawów i zaburzenia seksualne, takie jak zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet lub zaburzenia erekcji u mężczyzn.

Niezbýt częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów) obejmują nadwrażliwość (np. obrzęk w obrębie jamy ustnej i gardła, swędzenie, wysypka), cukrzyca lub nasilenie jej przebiegu, sporadycznie z kwasicą ketonową (obecność związków ketonowych we krwi i w moczu) lub śpiączka, napady drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których wcześniej występowały napady drgawkowe (padaczka), sztywność lub kurcz mięśni (w tym ruchy gałek ocznych), zaburzenia mowy, zwolnienie czynności serca, wrażliwość na światło słoneczne, krwawienie z nosa, wzdęcie brzucha, utrata pamięci lub brak pamięci nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu, wypadanie włosów, brak lub zmniejszenie miesiączki, zmiany w piersiach u mężczyzn i kobiet, takie jak wydzielanie mleka poza okresem karmienia lub nietypowe powiększenie piersi.

Rzadko zgłaszane działanie niepożądane, (które mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów), obniżenie prawidłowej temperatury ciała, Zaburzenia rytmu serca, agła śmierć z niewyjaśnionej przyczyny, zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha, gorączkę i nudności, choroba wątroby objawiająca się zmianą barwy skóry i białych części oka na kolor żółty, choroba mięśni objawiająca się niewyjaśnionym pobolewaniem i bólem, wydłużony i (lub) bolesny wzwód.

Podczas leczenia olanzapiną u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia mogą wystąpić: udar, zapalenie płuc, nietrzymanie moczu, upadki, skrajne zmęczenie, omamy wzrokowe, podwyższona temperatura ciała, zaczerwienienie skóry i problemy z chodzeniem. Kilka śmiertelnych przypadków zostało odnotowanych w tych grupach pacjentów.

U pacjentów z chorobą Parkinsona OLANZAPINE CIPLA może nasilać objawy działań niepożądanych.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek OLANZAPINE CIPLA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Zawiera lek OLANZAPINE CIPLA

- Substancją czynną jest olanzapina. Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, lub 15 mg substancji czynnej.
- Inne składniki leku to:
- Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna (patrz również punkt 2 – Ważne informacje o niektórych składnikach leku OLANZAPINE CIPLA), skrobia kukurydziana, hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian.
- Otoczka tabletki:
- tabletki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg: Opadry White zawierająca hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171), laktozę jednowodną, glikol polietylenowy 3000 i trioctan glicerolu.

- tabletki 15 mg: Opadry Blue zawierająca hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171), glikol polietylenowy 6000, indygokarmin, lak aluminiowy (E132), błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy (E133) i żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek OLANZAPINE CIPLA i co zawiera opakowanie

Powlekane tabletki OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg są białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe i powlekane, z oznaczeniem „2,5”, wytłoczonym na jednej stronie oraz „OLZ” na drugiej stronie.

Powlekane tabletki OLANZAPINE CIPLA 5 mg są białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe i powlekane, z oznaczeniem „OLZ 5”, wytłoczonym na jednej stronie oraz „NEO” na drugiej stronie.

Powlekane tabletki OLANZAPINE CIPLA 7,5 mg są białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe i powlekane, z oznaczeniem „OLZ 7,5”, wytłoczonym na jednej stronie oraz „NEO” na drugiej stronie.

Powlekane tabletki OLANZAPINE CIPLA 10 mg są białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe i powlekane, z oznaczeniem „OLZ 10”, wytłoczonym na jednej stronie oraz „NEO” na drugiej stronie.

Tabletki powlekane OLANZAPINE CIPLA 15 mg są niebieskie, eliptyczne, wypukłe i powlekane, z oznaczeniem „NEO”, wytłoczonym na jednej stronie, bez oznaczenia na drugiej stronie.

Tabletki powlekane OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 15 mg są dostępne w opakowaniach blistrowych po 28 i 56 tabletek.

Tabletki powlekane OLANZAPINE CIPLA 10 mg są dostępne w opakowaniach blistrowych po 7, 28 i 56 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Wielka Brytania

Tel: +44 (0)1372 461407

Fax: +44 (0)1372 461401

Wytwórca:

Pharmadox Healthcare Limited, KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta.

Tel: +356 21 808662

Fax: +356 21 808661

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.