

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYPREXA 10 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera 10 mg olanzapiny. Po rozpuszczeniu proszku, każdy ml roztworu zawiera 5 mg olanzapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda fiolka zawiera 50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
żółty liofilizowany proszek w przezroczystej szklanej fiolce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt ZYPREXA proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, wskazany jest do szybkiego opanowania pobudzenia i zaburzeń zachowania u chorych na schizofrenię lub pacjentów z epizodem manii, w sytuacjach, gdy stosowanie leków doustnych nie jest właściwe. Gdy tylko pozwala na to stan kliniczny pacjenta, należy przerwać stosowanie produktu ZYPREXA - proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, i rozpocząć podawanie olanzapiny w postaci doustnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Do podawania domięśniowego. Nie należy stosować dożylnie ani podskórnym. Produkt ZYPREXA proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań przeznaczony jest do krótkotrwałego stosowania, nie dłużej niż przez trzy kolejne dni.

Maksymalna dawka dobową olanzapiny (dotyczy łącznej dawki wszystkich postaci leku) wynosi 20 mg.

Zalecana dawka początkowa olanzapiny w iniekcji wynosi 10 mg, podawana w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. W zależności od indywidualnego stanu klinicznego można podawać mniejsze dawki (5 mg lub 7,5 mg), z uwzględnieniem wszystkich produktów leczniczych, które pacjent otrzymywał jako leczenie podtrzymujące lub w celu opanowania zaostrzenia (patrz punkt 4.4). W zależności od stanu klinicznego pacjenta, 2 godziny po pierwszym wstrzyknięciu można podać drugą dawkę 5 do 10 mg. Nie należy wykonywać więcej niż trzy wstrzyknięcia w ciągu doby. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej olanzapiny 20 mg (dotyczy to łącznej dawki wszystkich postaci leku).

Produkt ZYPREXA proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozcieńczyć zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 6.6, Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania.

W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących długotrwałego leczenia olanzapiną w postaci doustnej (5 do 20 mg na dobę) - patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego ZYPREXA tabletki powlekane lub ZYPREXA VELOTAB tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa u osób w podeszłym wieku (> 60 lat) wynosi 2,5 do 5 mg. W zależności od stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.4) powtórna dawka 2,5 do 5 mg może być podana 2 godziny po pierwszym wstrzyknięciu. Nie należy wykonywać więcej niż 3 wstrzyknięcia w ciągu 24 godzin, nie przekraczać maksymalnej dawki dobowej olanzapiny 20 mg (dotyczy to łącznej dawki wszystkich postaci leku).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

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

Osoby palące

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

W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Dodatkowe iniekcje, jeżeli wskazane u tych pacjentów, powinny być wykonywane z zachowaniem szczególnej ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2)

Dzieci i młodzież

Brak doświadczenia w stosowaniu u dzieci. ZYPREXA proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Nie określono skuteczności olanzapiny we wstrzyknięciach domięśniowych u pacjentów w stanie pobudzenia i z zaburzeniami zachowania związanymi ze schorzeniami innymi niż schizofrenia lub epizody manii.

Niestabilny stan kliniczny

Nie należy podawać olanzapiny w iniekcjach domięśniowych pacjentom w niestabilnym stanie klinicznym, np. pacjentom z ostrym zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową, ciężkim niedociśnieniem i (lub) bradykardią, zespołem chorego węzła zatokowego oraz po zabiegach kardiochirurgicznych. U pacjentów, u których na podstawie wywiadu nie można wykluczyć wymienionych stanów, należy rozważyć ryzyko i korzyści stosowania olanzapiny w postaci domięśniowej w porównaniu z innymi metodami leczenia.

Jednoczesne stosowanie benzodiazepin i innych produktów leczniczych

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali inne leki wykazujące podobne działanie hemodynamiczne jak olanzapina we wstrzyknięciach domięśniowych, w tym inne leki przeciwpsychotyczne (doustne i (lub) domięśniowe) oraz benzodiazepiny (patrz punkt 4.5). Bardzo rzadko (<0,01%) po podaniu domięśniowym olanzapiny zgłaszano objawy niedociśnienia

tętniczego, bradykardię, depresję ośrodka oddechowego i zgon, u pacjentów którzy otrzymywali leki z grupy benzodiazepin i (lub) inne leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie olanzapiny w postaci wstrzykiwań domięśniowych i benzodiazepin podawanych pozajelitowo nie jest zalecane ze względu na możliwość wystąpienia nadmiernego uspokojenia polekowego, depresji krążeniowo-oddechowej i w bardzo rzadkich przypadkach zgonu (patrz punkty 4.5 i 6.2). Jeżeli konieczne jest pozajelitowe podanie leku z grupy benzodiazepin, należy je wykonać po upływie co najmniej jednej godziny od podania olanzapiny w iniekcjach domięśniowych. Jeżeli pacjentowi wcześniej podano pozajelitowo lek z grupy benzodiazepin, olanzapinę w iniekcjach domięśniowych można podać jedynie po starannej ocenie stanu klinicznego pacjenta. Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki nadmiernego uspokojenia polekowego i depresji krążeniowo-oddechowej.

Niedociśnienie

Jest niezwykle ważne, by uważnie obserwować pacjentów otrzymujących olanzapinę we wstrzyknięciach domięśniowych, czy nie wystąpiło u nich niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne, bradyarytmia i (lub) hipowentylacja, zwłaszcza w pierwszych 4 godzinach po wstrzyknięciu. Po tym okresie należy kontynuować staranną obserwację chorego, jeżeli jest to uzasadnione klinicznie. Należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze, częstość tętna i oddechów oraz poziom świadomości. W razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Pacjenci odczuwający po iniekcji zawroty głowy lub senność powinni pozostać w pozycji leżącej do chwili, gdy badanie nie wykluczy niedociśnienia, w tym niedociśnienia ortostatycznego, bradyarytmii i (lub) hipowentylacji.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności olanzapiny podawanej domięśniowo u osób z objawami zatrucia alkoholem, lekami lub narkotykami (patrz punkt 4.5).

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, 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 połknięcia, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo 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, 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 psychiatrycznych. 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 otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt ZYPREXA, 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 leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt ZYPREXA, 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 lek w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku spowodowanym współistniejącą chorobą, radioterapią bądź chemioterapią 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, 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. 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.

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Olanzapina we wstrzyknięciach domięśniowych nie była badana u pacjentów po zatruciu alkoholem lub lekami (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy spożywają alkohol lub przyjmują leki mogące wywołać niedociśnienie, bradykardię, lub zahamowanie czynności układu oddechowego lub ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.4).

Potencjalne interakcje po podaniu domięśniowym

W badaniu, w którym podawano domięśniowo pojedynczą dawkę 5 mg olanzapiny, 1 godzinę przed domięśniowym podaniem 2 mg lorazepamu (który ulega metabolizmowi przez sprzężanie z kwasem glukuronowym), nie stwierdzono zmian farmakokinetyki obu leków. Obserwowano jednak zwiększoną senność niż w przypadku podania każdego z tych leków osobno. Nie zaleca się równoczesnego stosowania olanzapiny we wstrzyknięciach i leków z grupy benzodiazepin podawanych pozajelitowo (patrz punkt 4.4 i 6.2).

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 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 przyjmowany co najmniej dwie 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 (patrz punkt 6.2).

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) i diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem.

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

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.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponieważ olanzapina może wywołać senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby zachowali szczególną ostrożność podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstym ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działaniem niepożądanym po domięśniowym podaniu olanzapiny w badaniach klinicznych była senność.

W raportach postmarketingowych donoszono o występowaniu zdarzeń niepożądanych, takich jak depresja ośrodka oddechowego, niedociśnienie tętnicze lub bradykardia, a w bardzo rzadkich przypadkach zgon, w większości u pacjentów stosujących równocześnie produkt Zyprexa domięśniowo oraz benzodiazepiny i/lub inne produkty lecznicze przeciwpyschotyczne z olanzapiną domięśniową w dawkach przekraczających zalecane dawkowanie dobowe (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Poniższą tabelę opracowano na podstawie zgłoszeń objawów niepożądanych oraz wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ZYPREXA proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (ale nie postaci doustnej leku).

Zaburzenia serca <i>Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):</i> bradykardia z towarzyszącym niedociśnieniem lub bez niedociśnienia tętniczego lub omdlenia, tachykardia. <i>Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$):</i> zahamowanie zatokowe.
Zaburzenia naczyń <i>Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):</i> niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze.
Zaburzenia oddechowe <i>Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$):</i> hipowentylacja.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):</i> uczucie bólu w miejscu iniekcji.

Wymienione poniżej objawy niepożądane obserwowano po doustnym podaniu olanzapiny i domięśniowym podaniu olanzapiny o przedłużonym uwalnianiu, lecz mogą wystąpić także po podaniu produktu ZYPREXA proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Dorośli

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

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do

< 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
	Eozynofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocytopenia ¹¹	
Zaburzenia układu immunologicznego				
		Nadwrażliwość ¹¹		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²	
Zaburzenia układu nerwowego				
Senność	Zawroty głowy Akatzja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie ¹¹ Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ Późna dyskineza ¹¹ Amnezja ⁹ Dyzartria Jąkanie ^{11, 13} Zespół niespokojnych nóg ¹¹	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) ¹² Objawy odstawienne ^{7, 12}	
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 ortostaticzne ¹⁰		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
		Krwawienie z nosa ⁹		

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit				
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcie ⁹ Nadmierne wydzielanie śliny ¹¹	Zapalenie trzustki ¹¹	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
	Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) ¹¹	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie		Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS)
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 Gorączka ¹⁰			

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Badania diagnostyczne				
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny		

¹ Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach 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

¹³ Wymienione działania niepożądane były obserwowane po podaniu olanzapiny w postaci doustnej oraz we wstrzyknięciu o przedłużonym uwalnianiu, i mogą również wystąpić po domięśniowym podaniu olanzapiny.

Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)

Odsutek 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 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 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

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 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie.

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 powinno trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Działanie farmakodynamiczne

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

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących 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 „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 prążkowie 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 klozapiną.

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 haloperydolem (- 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 haloperydolem 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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że u zdrowych ochotników po podaniu produktu ZYPREXA proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 5 mg, maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) jest około pięciokrotnie większe niż po podaniu tej samej dawki olanzapiny drogą doustną. Po podaniu domięśniowym stężenie maksymalne (C_{max}) jest osiągnięte szybciej niż po podaniu doustnym (odpowiednio: 15-45 minut i 5-8 godzin). Po podaniu domięśniowym, podobnie jak po podaniu doustnym, C_{max} i pole pod krzywą AUC są wprost proporcjonalne do podanej dawki. Dla

tej samej dawki olanzapiny podanej drogą doustną i domięśniową pole pod krzywą, okres półtrwania, klirens i objętość dystrybucji są podobne. Profile metaboliczne po podaniu doustnym i domięśniowym są zbliżone.

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (mężczyźni i kobiety) po domięśniowym podaniu olanzapiny, średni okres półtrwania w fazie eliminacji 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).

Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące farmakokinetyki olanzapiny po podaniu doustnym.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegach 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 l/h i 25,0 l/h). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

Niewydolność wątroby

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

Palenie tytoniu

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

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

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 wynosi 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, to: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczole sutkowym.

Toksyczność hematologiczna:

Wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie 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 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

Laktoza jednowodna
Kwas winowy, E 334
Kwas solny
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

Nie należy mieszać w strzykawce olanzapiny do wstrzykiwań z diazepamem do wstrzykiwań, ponieważ powoduje to wytrącenie się osadu.

Nie należy stosować lorazepamu do wstrzykiwań w celu sporządzenia roztworu olanzapiny do wstrzykiwań, ponieważ takie połączenie wydłuża czas sporządzania roztworu olanzapiny.

Nie należy mieszać w strzykawce olanzapiny do wstrzykiwań z haloperydolem do wstrzykiwań, ponieważ wykazano, że będące tego wynikiem niskie pH powoduje stopniowy rozkład olanzapiny.

6.3 Okres ważności

Proszek: 3 lata.

Roztwór (po przygotowaniu): 1 godzina. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 5 ml ze szkła typu I.

Jedno pudełko tekturowe zawiera 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Do przygotowywania roztworu należy używać wyłącznie wody do wstrzykiwań i stosować standardowe, zapewniające aseptykę, metody sporządzania produktów do podania pozajelitowego. Nie należy stosować żadnych innych rozpuszczalników do przygotowywania leku (patrz punkt 6.2).

1. Do jałowej strzykawki pobrać 2,1 ml wody do wstrzykiwań i przenieść do fiolki z produktem ZYPREXA.
2. Obracać fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia się jej zawartości i powstania roztworu żółtej barwy. Fiolka zawiera 11,0 mg olanzapiny w postaci roztworu o stężeniu 5 mg/ml (1 mg olanzapiny pozostaje w fiołce i strzykawce, co pozwala na podanie 10 mg olanzapiny).

3. W tabeli poniżej podano objętości roztworu odpowiadające określonym dawkom olanzapiny:

Dawka (mg)	Objętość wstrzykiwanego płynu (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Roztwór należy podawać domięśniowo. Nie należy podawać dożylnie ani podskórnice.
5. Strzykawkę i nie zużyty roztwór należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi procedurami.
6. Roztwór należy zużyć natychmiast, w ciągu 1 godziny po przygotowaniu.

Przed podaniem parenteralnym leku należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera widocznych gołym okiem cząstek stałych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/022/016 – ZYPREXA - proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. 1 fiołka
EU/1/96/022/017 – ZYPREXA - proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. 10 fiołek

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 września 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19 listopada 2020

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.