

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 2,5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2,5 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 40,4 mg laktozy.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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, 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 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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i(lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy

regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpyschotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych 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 przeciwpyschotycznych, 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnione

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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

Zalasta tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
			(patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przejsściowe, 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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.

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 osoczu¹².

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów.

Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekrska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 klozapiną.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 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

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamienych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 l/h i 25,0 l/h).

Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

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

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.

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 szczurów). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedynczych dawek doustnych do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

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. (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 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
Sproszkowana celuloza
Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt medyczny nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w pudełku.

Nie każdej wielkości opakowania mogą być sprzedawane.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/001-005

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 80,9 mg laktozy.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „5”.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowo może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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, 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 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, mioglobininuria (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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i(lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy

regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpyschotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotnie 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 przeciwpyschotycznych, 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnione

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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 nieznanne (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktoza

Zalasta tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
			(patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
<i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała ⁹ , zwiększenie stężenia trójglicerydów ¹⁰ , zwiększenie apetytu. <i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu ¹¹ .
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

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 osoczu¹².

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów.

Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekrska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 klozapiną.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 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

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

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.

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

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.

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 szczurów). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedynczych dawek doustnych do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

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. (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 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
Sproszkowana celuloza
Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt medyczny nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w pudełku.
Nie każdej wielkości opakowania mogą być sprzedawane.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/006-010

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 7,5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 7,5 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 121,3 mg laktozy.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „7,5”.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowo może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 dobowo dawka 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 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 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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i(lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy

regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpyschotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych 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 przeciwpyschotycznych, 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnione

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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

Zalasta tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
			(patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.

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 osoczu¹².

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekrska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 klozapiną.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 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

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamienych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 l/h i 25,0 l/h).

Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

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

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.

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 szczurów). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedynczych dawek doustnych do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

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. (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 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
Sproszkowana celuloza
Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt medyczny nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w pudełku.

Nie każdej wielkości opakowania mogą być sprzedawane.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/011-015

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 161,8 mg laktozy.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „10”.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowo może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 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 naczyniowa 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, mioglobulinuria (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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy

regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpyschotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych 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 przeciwpyschotycznych, 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnione

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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

Zalasta tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zubożających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
			(patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przebiegiowe, 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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.

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 osoczu¹².

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów.

Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekrska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 klozapiną.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 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

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamienych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 l/h i 25,0 l/h).

Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

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

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.

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 szczurów). 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 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. (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 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
Sproszkowana celuloza
Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt medyczny nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 7, 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w pudełku.

Nie każdej wielkości opakowania mogą być sprzedawane.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/016-021

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 15 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 15 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 242,7 mg laktozy.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „15”.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowo może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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, 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 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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i(lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy

regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpyschotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotnie 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 przeciwpyschotycznych, 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnione

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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

Zalasta tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zubożających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasową ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
			(patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.

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 osoczu¹².

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów.

Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekrska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 klozapiną.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 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

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamienych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 l/h i 25,0 l/h).

Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

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

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.

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 szczurów). 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 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. (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 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
Sproszkowana celuloza
Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt medyczny nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w pudełku.

Nie każdej wielkości opakowania mogą być sprzedawane.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/022-026

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 20 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 20 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 323,5 mg laktozy.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „20”.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowo może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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, 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 naczyniowa 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, mioglobulinuria (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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy

regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpyschotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotnie 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 przeciwpyschotycznych, 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnione

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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

Zalasta tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
			(patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.

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 osoczu¹².

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekrska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 klozapiną.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 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

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamienych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 l/h i 25,0 l/h).

Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

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

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.

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 szczurów). 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 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. (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 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
Sproszkowana celuloza
Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt medyczny nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w pudełku.

Nie każdej wielkości opakowania mogą być sprzedawane.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/027-031

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg olanzapiny

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 0,50 mg aspartamu.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowe może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulegają one szybkiemu rozpadowi w ślinie, a zatem można je z łatwością połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej, ulegającej rozpadowi w jamie ustnej tabletki jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu opakowania. Ewentualnie, można ją rozpuścić w pełnej szklance wody tuż przed zażyciem.

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do tabletek olanzapiny, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak olanzapina w postaci tabletek. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla tabletek.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 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 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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnionie

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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).

Aspartam

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej zawierają aspartam, źródło fenyloalaniny. Mogą być szkodliwe dla osób z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶		Napady drgawek w większości

Bardzo często	Często	Niezbym często	Nieznana
	Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przejsściowe, 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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm

Bardzo często	Często	Niezbyst często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i miesiączką (np. brak miesiączki,

powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu.
Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.

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 osoczu¹².

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz

podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 prążkowie (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „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 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.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 walproianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnienie 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

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana alternatywnie w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek.

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

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.

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

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.

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 szczurów). 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 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, 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 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 klastrogennego 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

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Nisko-podstawiona hydroksypropylometyloceluloza
Aspartam
Krzemian wapnia
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w blistrach (Al/OPA/Al/PVC).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/032-036

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGOPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO IOBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 7,5 mg olanzapiny

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 0,75 mg aspartamu.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowe może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulegają one szybkiemu rozpadowi w ślinie, a zatem można je z łatwością połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej, ulegającej rozpadowi w jamie ustnej tabletki jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu opakowania. Ewentualnie, można ją rozpuścić w pełnej szklance wody tuż przed zażyciem.

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do tabletek olanzapiny, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak olanzapina w postaci tabletek. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla tabletek.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 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 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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnionie

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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).

Aspartam

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej zawierają aspartam, źródło fenyloalaniny. Mogą być szkodliwe dla osób z fenylketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶		Napady drgawek w większości

Bardzo często	Często	Niezbym często	Nieznana
	Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przejsściowe, 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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm

Bardzo często	Często	Niezbyst często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki,

powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

<p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p> <p><i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu. <i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.</p>
<p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <p><i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).</p>
<p>Zaburzenie żołądka i jelit</p> <p><i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.</p>
<p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p> <p><i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).</p>
<p>Badania diagnostyczne</p> <p><i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu¹².</p>

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz

podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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, cholinergicznych 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 cholinergicznych 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 dopaminergicznego układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowie (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż receptorów dopaminergicznych 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.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 walproianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnienie 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

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana alternatywnie w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek.

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

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.

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

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.

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 szczurów). 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 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, 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 klastrogennego 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

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Nisko-podstawiona hydroksypropylometyloceluloza
Aspartam
Krzemian wapnia
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w blistrach (Al/OPA/Al/PVC).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/037-041

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGOPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO IOBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg olanzapiny

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 1,00 mg aspartamu.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowe może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulegają one szybkiemu rozpadowi w ślinie, a zatem można je z łatwością połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej, ulegającej rozpadowi w jamie ustnej tabletki jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu opakowania. Ewentualnie, można ją rozpuścić w pełnej szklance wody tuż przed zażyciem.

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do tabletek olanzapiny, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak olanzapina w postaci tabletek. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla tabletek.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 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 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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnionie

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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).

Aspartam

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej zawierają aspartam, źródło fenyloalaniny. Mogą być szkodliwe dla osób z fenylketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶		Napady drgawek w większości

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
	Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm

Bardzo często	Często	Niezbyst często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i miesiączką (np. brak miesiączki,

powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

<p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p> <p><i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu. <i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.</p>
<p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <p><i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).</p>
<p>Zaburzenie żołądka i jelit</p> <p><i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.</p>
<p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p> <p><i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).</p>
<p>Badania diagnostyczne</p> <p><i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu¹².</p>

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz

podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 prążkowie (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „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 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.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 walproianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnienie 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

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana alternatywnie w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek.

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

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.

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

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.

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 szczurów). 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 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, 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 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 klastrogennego 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

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Nisko-podstawiona hydroksypropylometyloceluloza
Aspartam
Krzemian wapnia
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w blistrach (Al/OPA/Al/PVC).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/042-046

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGOPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO IOBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg olanzapiny

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 1,50 mg aspartamu.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowe może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulegają one szybkiemu rozpadowi w ślinie, a zatem można je z łatwością połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej, ulegającej rozpadowi w jamie ustnej tabletki jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu opakowania. Ewentualnie, można ją rozpuścić w pełnej szklance wody tuż przed zażyciem.

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do tabletek olanzapiny, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak olanzapina w postaci tabletek. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla tabletek.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 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 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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnionie

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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).

Aspartam

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej zawierają aspartam, źródło fenyloalaniny. Mogą być szkodliwe dla osób z fenylketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶		Napady drgawek w większości

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
	Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm

Bardzo często	Często	Niezbyst często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki,

powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

<p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p> <p><i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu. <i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.</p>
<p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <p><i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).</p>
<p>Zaburzenie żołądka i jelit</p> <p><i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.</p>
<p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p> <p><i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).</p>
<p>Badania diagnostyczne</p> <p><i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu¹².</p>

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz

podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 prążkowie (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „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 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.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 walproianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnienie 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

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana alternatywnie w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek.

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na 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. 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 działań 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.

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.

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

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.

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 szczurów). 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 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, 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 reprodukcje

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 klastrogennego 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

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Nisko-podstawiona hydroksypropylometyloceluloza
Aspartam
Krzemian wapnia
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w blistrach (Al/OPA/Al/PVC).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/047-051

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGOPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO IOBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg olanzapiny

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 2,00 mg aspartamu.

W celu zapoznania się z pełnym wykazem substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

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 umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu 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.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg 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, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowe może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulegają one szybkiemu rozpadowi w ślinie, a zatem można je z łatwością połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej, ulegającej rozpadowi w jamie ustnej tabletki jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu opakowania. Ewentualnie, można ją rozpuścić w pełnej szklance wody tuż przed zażyciem.

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do tabletek olanzapiny, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak olanzapina w postaci tabletek. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla tabletek.

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 wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i(lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

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 tytoń

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

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2.)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 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 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

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, 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.

Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 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 jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym produkt Zalasta, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: 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 z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

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

Przerwanie leczenia

Bardzo rzadko (< 0,01%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotnie 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, bardzo rzadko (< 0,01%) 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, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Rzadko zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Dyskinezy późnionie

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie 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).

Aspartam

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej zawierają aspartam, źródło fenyloalaniny. Mogą być szkodliwe dla osób z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

W badaniach dotyczących interakcji brali udział tylko dorośli pacjenci.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

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

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększyło się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej

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

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie 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). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu 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 i alkohol.

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, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia o wystąpieniu drżenia, wzmożonego napięcia, znacznego spowolnienia i senności, u noworodków matek, które stosowały olanzapinę w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na to, że olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

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

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 ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Eozynofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			
			Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} Cukromocz Zwiększenie apetytu		Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego			
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶		Napady drgawek w większości

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
	Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶		przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) Późna dyskineza Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca			
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			
	Niedociśnienie ortostatyczne		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Przejsściowe, 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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
			Rozpad mięśni poprzecznie prażkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Nietrzymanie moczu	Uczucie parcia na pęcherz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
			Priapizm

Bardzo często	Często	Niezbyst często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Astenia Zmęczenie Obrzęk		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸		Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

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 trójglicerydów 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. U pacjentów leczonych olanzapiną towarzyszące objawy kliniczne związane z piersiami i menstruacją (np. brak miesiączki,

powiększenie piersi, wydzielanie mleka poza okresem karmienia, ginekomastia- powiększenie piersi u mężczyzn) występowały niezbyt często. Potencjalnie towarzyszące działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (np. zaburzenia erekcji u mężczyzn i zmniejszenie libido u obu płci) występowały często.

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 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 ($\geq 10\%$) i często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$).

<p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p> <p><i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała⁹, zwiększenie stężenia trójglicerydów¹⁰, zwiększenie apetytu. <i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu¹¹.</p>
<p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <p><i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).</p>
<p>Zaburzenie żołądka i jelit</p> <p><i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.</p>
<p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p> <p><i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).</p>
<p>Badania diagnostyczne</p> <p><i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu¹².</p>

⁹ 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. Średnie zwiększenie masy ciała było największe u tych pacjentów w wieku młodzieńczym, u których występowała nadwaga lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz

podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 klozapiną.

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($p=0,01$) 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 po 3 tygodniach. 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 dobrano losowo 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 olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby 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 walproianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnienie 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

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana alternatywnie w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek.

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na drodze sprzężania 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. 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 działań 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.

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.

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

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.

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 szczurów). 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 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, 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 klastrogennego 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

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Nisko-podstawiona hydroksypropylometyloceluloza
Aspartam
Krzemian wapnia
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zalasta tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w blistrach (Al/OPA/Al/PVC).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy niewykorzystany produkt lub odpadki należy usuwać zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/052-056

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGOPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO IOBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

KRKA Polska Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warsaw
Polska

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dopuszczenia do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

PSUR

Plan składania PSUR dla Zalasta tabletki i tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej powinien być dostosowany do planu składania PSUR dla produktu leczniczego referencyjnego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJACE TABLETKI: ZALASTA 2,5 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 2,5 mg tabletki

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 2,5 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
35 tabletek
56 tabletek
70 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Należy przeczytać uważnie ulotkę zawartą w opakowaniu przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/001 (14 tabletek)

EU/1/07/415/002 (28 tabletek)

EU/1/07/415/003 (35 tabletek)

EU/1/07/415/004 (56 tabletek)

EU/1/07/415/005 (70 tabletek)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 2,5 mg tabletki

MINIMUM INFORMACJI, ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH
Zalasta 2,5 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 2,5 mg tabletki

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJACE TABLETKI: ZALASTA 5 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 5 mg tabletki

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 5 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek

28 tabletek

35 tabletek

56 tabletek

70 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Należy przeczytać uważnie ulotkę zawartą w opakowaniu przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/006 (14 tabletek)

EU/1/07/415/007 (28 tabletek)

EU/1/07/415/008 (35 tabletek)

EU/1/07/415/009 (56 tabletek)

EU/1/07/415/010 (70 tabletek)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 5 mg tabletki

MINIMUM INFORMACJI, ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH
Zalasta 5 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 5 mg tabletki

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJACE TABLETKI: ZALASTA 7,5 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 7,5 mg tabletki

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 7,5 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
35 tabletek
56 tabletek
70 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Należy przeczytać uważnie ulotkę zawartą w opakowaniu przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/011 (14 tabletek)

EU/1/07/415/012 (28 tabletek)

EU/1/07/415/013 (35 tabletek)

EU/1/07/415/014 (56 tabletek)

EU/1/07/415/015 (70 tabletek)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 7,5 mg tabletki

MINIMUM INFORMACJI, ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH
Zalasta 7,5 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 7,5 mg tabletki

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJACE TABLETKI: ZALASTA 10 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 10 mg tabletki

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 10 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek
14 tabletek
28 tabletek
35 tabletek
56 tabletek
70 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Należy przeczytać uważnie ulotkę zawartą w opakowaniu przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/016 (7 tabletek)
EU/1/07/415/017 (14 tabletek)
EU/1/07/415/018 (28 tabletek)
EU/1/07/415/019 (35 tabletek)
EU/1/07/415/020 (56 tabletek)
EU/1/07/415/021 (70 tabletek)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 10 mg tabletki

MINIMUM INFORMACJI, ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH
Zalasta 10 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 10 mg tabletki

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJACE TABLETKI: ZALASTA 15 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 15 mg tabletki

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 15 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
35 tabletek
56 tabletek
70 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Należy przeczytać uważnie ulotkę zawartą w opakowaniu przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/022 (14 tabletek)

EU/1/07/415/023 (28 tabletek)

EU/1/07/415/024 (35 tabletek)

EU/1/07/415/025 (56 tabletek)

EU/1/07/415/026 (70 tabletek)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 15 mg tabletki

MINIMUM INFORMACJI, ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH
Zalasta 15 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 15 mg tabletki

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJACE TABLETKI: ZALASTA 20 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 20 mg tabletki

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 20 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
35 tabletek
56 tabletek
70 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Należy przeczytać uważnie ulotkę zawartą w opakowaniu przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/027 (14 tabletek)

EU/1/07/415/028 (28 tabletek)

EU/1/07/415/029 (35 tabletek)

EU/1/07/415/030 (56 tabletek)

EU/1/07/415/031 (70 tabletek)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 20 mg tabletki

MINIMUM INFORMACJI, ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH
Zalasta 20 mg tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 20 mg tabletki

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJĄCE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

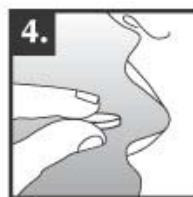
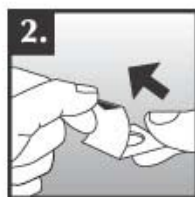
5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy uważnie przeczytać ulotkę załączoną do opakowania przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.

Można również umieścić tabletkę w szklance lub filiżance wody i wypić ją.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/032 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/033 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/034 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/035 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/036 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH
ZALASTA 5 mg TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

1. Oderwać
2. Zedrzeć

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJĄCE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 7,5 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

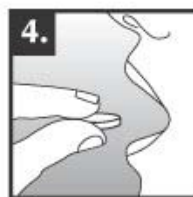
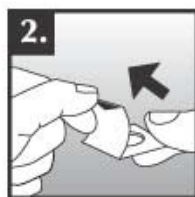
5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy uważnie przeczytać ulotkę załączoną do opakowania przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.

Można również umieścić tabletkę w szklance lub filiżance wody i wypić ją.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/037 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/038 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/039 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/040 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/041 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

ZALASTA 7,5 mg TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

1. Oderwać
2. Zedrzeć

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJĄCE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

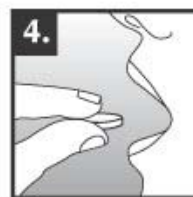
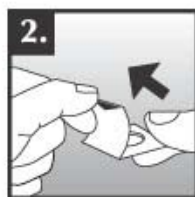
5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy uważnie przeczytać ulotkę załączoną do opakowania przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.

Można również umieścić tabletkę w szklance lub filiżance wody i wypić ją.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/042 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/043 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/044 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/045 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/046 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH
ZALASTA 10 mg TABLETKI ULEGAJCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

1. Oderwać
2. Zedrzeć

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJACE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

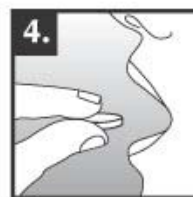
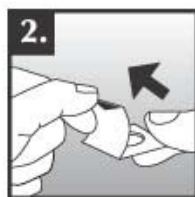
5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy uważnie przeczytać ulotkę załączoną do opakowania przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.

Można również umieścić tabletkę w szklance lub filiżance wody i wypić ją.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/047 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/048 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/049 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/050 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/051 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

ZALASTA 15 mg TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

1. Oderwać
2. Zedrzeć

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJĄCE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg olanzapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

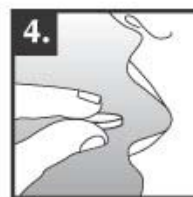
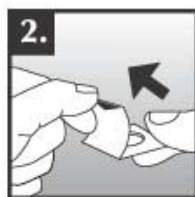
5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy uważnie przeczytać ulotkę załączoną do opakowania przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.

Można również umieścić tabletkę w szklance lub filiżance wody i wypić ją.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/415/052 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/053 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/054 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/055 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)
EU/1/07/415/056 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

13. NUMER SERII

Seria:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

ZALASTA 20 mg TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Olanzapinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria:

5. INNE

1. Oderwać
2. Zedrzeć

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA W OPAKOWANIU: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zalasta 2,5 mg tabletki

Zalasta 5 mg tabletki

Zalasta 7,5 mg tabletki

Zalasta 10 mg tabletki

Zalasta 15 mg tabletki

Zalasta 20 mg tabletki

Olanzapinum

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zalasta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zalasta
3. Jak przyjmować lek Zalasta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Sposób przechowywania leku Zalasta
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZALASTA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zalasta należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi.

Lek Zalasta jest stosowany w leczeniu choroby objawiającej się tym, że chory słyszy, widzi lub odczuwa rzeczy nieistniejące w rzeczywistości, ma sprzeczne z rzeczywistością przekonania, jest nadmiernie podejrzliwy i wycofuje się z kontaktów z otoczeniem. Chory może również odczuwać depresję, lęk lub napięcie.

Lek Zalasta jest stosowany w leczeniu stanu chorobowego, w przebiegu którego chorzy mają niezwykle dobre samopoczucie, rozpiera ich energia, potrzebują dużo mniej snu niż zwykle, mówią bardzo szybko, mają gonitwę myśli. Stan ten czasem charakteryzuje bardzo nasiloną drażliwość.

Lek ten jest również lekiem stabilizującym nastrój, zapobiegającym powtórnemu wystąpieniu skrajnych stanów nastroju - wzmożonego i obniżonego nastroju (depresja) - związanych z tą chorobą.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZALASTA

Kiedy nie zażywać leku Zalasta

- jeżeli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na olanzapinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zalasta. Reakcja alergiczna może się objawiać się wysypką, swędzeniem, obrzękiem na twarzy, opuchnięciem warg lub dusznością. Jeżeli wystąpiły takie objawy, należy poinformować o tym lekarza.
- jeżeli u pacjenta występują problemy z oczami, takie jak niektóre rodzaje jaskry (zwiększone ciśnienie w oku).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Zalasta

- Leki tej klasy mogą powodować wystąpienie nieprawidłowych ruchów, zwłaszcza w obrębie twarzy lub języka. Jeżeli po zażyciu leku Zalasta wystąpi taki objaw, należy powiadomić o tym lekarza.
- Bardzo rzadko, leki tego typu wywołują zespół objawów - gorączkę, przyspieszony oddech, pocenie się, sztywność mięśni, ospałość lub senność. Jeżeli wystąpią takie objawy należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Nie jest zalecane stosowanie leku Zalasta u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, ponieważ może to spowodować poważne działania niepożądane.

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

- cukrzyca
- choroba serca
- choroba wątroby lub nerek
- choroba Parkinsona
- padaczka
- problemy związane z gruczołem krokowym
- niedrożność jelit (porażenna)
- choroby krwi
- udar lub „mini” udar (przemijające objawy udaru).

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

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

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

Stosowanie leku Zalasta z innymi lekami

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

Osoby leczone lekiem przeciwdepresyjnym o nazwie fluwoksamina lub antybiotykiem o nazwie cyprofloksacyna powinny o tym poinformować lekarza, gdyż może się okazać konieczna zmiana dawki leku Zalasta.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Jest to szczególnie ważne w przypadku leków przeciwko chorobie Parkinsona.

Stosowanie leku Zalasta z jedzeniem i piciem

Osoby przyjmujące lek Zalasta nie mogą pić alkoholu pod żadną postacią, ponieważ Zalasta w połączeniu z alkoholem może wywołać senność.

Lek Zalasta można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Ciąża i karmienie piersią

Kobiety muszą jak najszybciej poinformować lekarza, jeżeli są w ciąży lub sądzą, że mogą być w ciąży. Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku, dopóki nie omówią tego z lekarzem. Leku Zalasta nie powinny przyjmować kobiety karmiące piersią, gdyż niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zalasta

Zalasta zawiera laktozę.

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK ZALASTA

Zawsze lek Zalasta należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza; w przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz zdecyduje ile tabletek oraz jak długo należy zażywać lek Zalasta.

Dawka dobową leku Zalasta wynosi od 5mg do 20 mg.

W razie ponownego wystąpienia objawów choroby należy powiadomić o tym lekarza. Nie należy jednak przerywać stosowania leku Zalasta, chyba, że lekarz tak zdecyduje.

Tabletki Zalasta należy przyjmować raz na dobę zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy starać się przyjmować lek o tej samej porze każdego dnia. Nie ma znaczenia, czy tabletki zażywa się podczas posiłku czy nie.

Należy połknąć tabletkę w całości popijając wodą.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Zalasta

U pacjentów, którzy przyjęli większą niż zalecana dawkę leku Zalasta 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 zgłosić się do szpitala. Należy pokazać lekarzowi opakowanie tabletek.

Pominięcie zastosowania leku Zalasta

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

Przerwanie stosowania leku Zalasta

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

Jeżeli nagle przestanie się przyjmować lek Zalasta, mogą pojawić się objawy takie jak pocenie się, niemożność zaśnięcia, drżenia, lęk lub nudności i wymioty. Lekarz może zasugerować stopniowe zmniejszanie dawki leku przed jego odstawieniem.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zalasta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Bardzo częste działania niepożądane: występują u 1 na 10 pacjentów:

- zwiększenie masy ciała,
- senność,
- zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi.

Częste działania niepożądane: występują u 1 do 10 na 100 pacjentów:

- zmiany w liczbie niektórych komórek krwi i stężenia lipidów w krwiobiegu,
- zwiększenie stężenia cukrów we krwi i moczu,
- wzmożone uczucie głodu,
- zawroty głowy,
- niepokój,
- drżenie,
- sztywność lub skurcz mięśni (w tym ruchy gałek ocznych),
- problemy z mową,
- nieprawidłowe ruchy (zwłaszcza w obrębie twarzy czy języka),
- zaparcia,
- suchość błony śluzowej jamy ustnej,
- wysypka,
- utrata siły,
- skrajne zmęczenie,
- zatrzymanie wody w organizmie powodujące obrzęki rąk, stóp lub okolicy kostek,
- 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
- zaburzenia seksualne, takie jak zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet lub zaburzenia erekcji u mężczyzn.

Niezbyt częste działania niepożądane: występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów:

- zwolnienie czynności serca,
- wrażliwość na światło słoneczne,
- nietrzymanie 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..

Inne możliwe działanie niepożądane: częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

- reakcja uczuleniowa (np. obrzęk w obrębie jamy ustnej i gardła, swędzenie, wysypka).
- cukrzyca lub nasilenie jej przebiegu, sporadycznie z kwasicy ketonową (obecność związków ketonowych we krwi i w moczu) lub śpiączka,
- obniżenie prawidłowej temperatury ciała,
- napady drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono napady drgawkowe (padaczkę),
- jednoczesne występowanie gorączki, przyspieszonego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i ospałości lub senności,
- kurcze mięśni oka powodujące obrotowe ruchy gałek ocznych,
- zaburzenia rytmu serca,
- nagła śmierć z niewyjaśnionej przyczyny,
- tworzenie się zakrzepów krwi np. w zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych lub zatory płucne,
- 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 pobołowaniem i bólami,
- trudności w oddawaniu moczu,
- wydłużony i (lub) bolesny wzwód.

Podczas leczenia olanzapiną pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia mogą wystąpić: udar, zapalenie płuc, nietrzymanie moczu, upadki, uczucie wielkiego zmęczenia, omamy wzrokowe, wzrost temperatury ciała, zaczerwienienie skóry oraz problemy z chodzeniem. Odnotowano kilka śmiertelnych przypadków w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z chorobą Parkinsona stosowanie leku Zalasta może powodować nasilenie objawów choroby.

Rzadko kobiety stosujące leki tej klasy przez dłuższy czas zaczynają wytwarzać mleko a miesiączki u nich zanikają lub stają się nieregularne. Jeżeli te objawy utrzymują się należy skontaktować się z lekarzem. Bardzo rzadko u noworodków matek, które w ostatnim okresie ciąży (w trzecim trymestrze) przyjmowały lek Zalasta, może wystąpić drżenie i senność.

Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZALASTA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Termin ważności

Nie należy stosować leku Zalasta po upływie terminu ważności umieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leku 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. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zalasta

- Substancją czynną jest olanzapina. Każda tabletki zawiera 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg lub 20 mg olanzapiny.
- Inne składniki leku to: alfa-laktoza jednowodna, sproszkowana celuloza, żelatynizowana skrobia (pochodzenia roślinnego), skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu.

Jak wygląda lek Zalasta i co zawiera opakowanie

Zalasta 2,5 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami.

Zalasta 5 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 5.

Zalasta 7,5 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 7,5.

Zalasta 10 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 10.

Zalasta 15 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 15.

Zalasta 20 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 20.

Zalasta 2,5 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 5 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 7,5 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 10 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 7, 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.
Zalasta 15 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.
Zalasta 20 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Podmiot odpowiedzialny

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórca

1. KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
2. KRKA Polska Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących tego produktu medycznego proszę skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 6060

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 597 365

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 34 (0)61 5089 809

France

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél: + 32 3 321 63 52 (BE)

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 46 8 643 67 66

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 39 069448827

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 46 8 643 67 66

Nederland

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 32 3 321 63 52 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel:+ 402 (0)1 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 371 6 733 86 10

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 52 36 27 40

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ULOTKA W OPAKOWANIU: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapinum

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

7. Co to jest lek Zalasta i w jakim celu się go stosuje
8. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zalasta
9. Jak przyjmować lek Zalasta
10. Możliwe działania niepożądane
11. Sposób przechowywania leku Zalasta
12. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZALASTA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zalasta należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi.

Lek Zalasta jest stosowany w leczeniu choroby objawiającej się tym, że chory słyszy, widzi lub odczuwa rzeczy nieistniejące w rzeczywistości, ma sprzeczne z rzeczywistością przekonania, jest nadmiernie podejrzliwy i wycofuje się z kontaktów z otoczeniem. Chory może również odczuwać depresję, lęk lub napięcie.

Lek Zalasta jest stosowany w leczeniu stanu chorobowego, w przebiegu którego chorzy mają niezwykle dobre samopoczucie, rozpiera ich energia, potrzebują dużo mniej snu niż zwykle, mówią bardzo szybko, mają gonitwę myśli. Stan ten czasem charakteryzuje bardzo nasiloną drażliwość.

Lek ten jest również lekiem stabilizującym nastroj, zapobiegającym powtórnemu wystąpieniu skrajnych stanów nastroju - wzmożonego i obniżonego nastroju (depresja) - związanych z tą chorobą.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZALASTA

Kiedy nie zażywać leku Zalasta

- jeżeli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na olanzapinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zalasta. Reakcja alergiczna może się objawiać się wysypką, swędzeniem, obrzękiem na twarzy, opuchnięciem warg lub dusznością. Jeżeli wystąpiły takie objawy, należy poinformować o tym lekarza.
- jeżeli u pacjenta występują problemy z oczami, takie jak niektóre rodzaje jaskry (zwiększone ciśnienie w oku).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Zalasta

- Leki tej klasy mogą powodować wystąpienie nieprawidłowych ruchów, zwłaszcza w obrębie twarzy lub języka. Jeżeli po zażyciu leku Zalasta wystąpi taki objaw, należy powiadomić o tym lekarza.

- Bardzo rzadko, leki tego typu wywołują zespół objawów - gorączkę, przyspieszony oddech, pocenie się, sztywność mięśni, ospałość lub senność. Jeżeli wystąpią takie objawy należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Nie jest zalecane stosowanie leku Zalasta u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, ponieważ może to spowodować poważne działania niepożądane.

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

- cukrzyca
- choroba serca
- choroba wątroby lub nerek
- choroba Parkinsona
- padaczka
- problemy związane z gruczołem krokowym
- niedrożność jelit (porażenna)
- choroby krwi
- udar lub „mini” udar (przemijające objawy udaru).

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

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

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

Stosowanie leku Zalasta z innymi lekami

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

Osoby leczone lekiem przeciwdepresyjnym o nazwie fluwoksamina lub antybiotykiem o nazwie cyprofloksacyna powinny o tym poinformować lekarza, gdyż może się okazać konieczna zmiana dawki leku Zalasta.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Jest to szczególnie ważne w przypadku leków przeciwko chorobie Parkinsona.

Stosowanie leku Zalasta z jedzeniem i pić

Osoby przyjmujące lek Zalasta nie mogą pić alkoholu pod żadną postacią, ponieważ Zalasta w połączeniu z alkoholem może wywołać senność.

Lek Zalasta można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Ciąża i karmienie piersią

Kobiety muszą jak najszybciej poinformować lekarza, jeżeli są w ciąży lub sądzą, że mogą być w ciąży. Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku, dopóki nie omówią tego z lekarzem. Leku Zalasta nie powinny przyjmować kobiety karmiące piersią, gdyż niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zalasta

Osoby niemogące przyjmować fenyloalaniny: lek Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK ZALASTA

Zawsze lek Zalasta należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza; w przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz zdecyduje ile tabletek oraz jak długo należy zażywać lek Zalasta.

Dawka dobową leku Zalasta wynosi od 5mg do 20 mg.

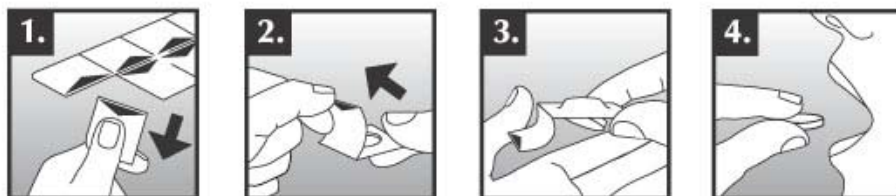
W razie ponownego wystąpienia objawów choroby należy powiadomić o tym lekarza. Nie należy jednak przerywać stosowania leku Zalasta, chyba, że lekarz tak zdecyduje.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zalasta należy przyjmować raz na dobę zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy starać się przyjmować lek o tej samej porze każdego dnia. Nie ma znaczenia, czy tabletki zażywa się podczas posiłku czy nie.

Jak przyjmować lek Zalasta

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zalasta z łatwością się kruszą, dlatego należy obchodzić się z nimi ostrożnie. Nie należy brać tabletek mokrymi rękoma, ponieważ tabletki mogą się rozpaść. Aby wyjąć tabletkę z opakowania:

1. Trzymając listek za krawędzie należy oddzielić wydzielony kwadrat blistra z tabletką od reszty listka. Należy odrywać go delikatnie wzdłuż perforacji.
2. Należy ostrożnie odkleić tylną folię.
3. Delikatnie wypchnąć tabletkę z blistra
4. Umieścić tabletkę w jamie ustnej. Tabletka rozpuści się bezpośrednio w jamie ustnej, dzięki czemu będzie łatwiej ją połknąć.



Tabletka ulega rozpadowi w ustach w ciągu sekund i można ją następnie połknąć z wodą lub bez. Jama ustna powinna być pusta przed umieszczeniem tabletki na języku.

Można również umieścić tabletkę w pełnej szklance lub filiżance wody i natychmiast ją wypić.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Zalasta

U pacjentów, którzy przyjęli większą niż zalecana dawkę leku Zalasta 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 zgłosić się do szpitala. Należy pokazać lekarzowi opakowanie tabletek.

Pominięcie zażycia leku Zalasta

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

Przerwanie stosownia leku Zalasta

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

Jeżeli nagle przestanie się przyjmować lek Zalasta, mogą pojawić się objawy takie jak pocenie się, niemożność zaśnięcia, drżenia, lęk lub nudności i wymioty. Lekarz może zasugerować stopniowe zmniejszanie dawki leku przed jego odstawieniem.

W razie wąpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zalasta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Bardzo częste działania niepożądane: występują u 1 na 10 pacjentów:

- zwiększenie masy ciała,
- senność,
- zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi.

Częste działania niepożądane: występują u 1 do 10 na 100 pacjentów:

- zmiany w liczbie niektórych komórek krwi i stężenia lipidów w krwiobiegu,
- zwiększenie stężenia cukrów we krwi i moczu,
- wzmożone uczucie głodu,
- zawroty głowy,
- niepokój,
- drżenie,
- sztywność lub skurcz mięśni (w tym ruchy gałek ocznych),
- problemy z mową,
- nieprawidłowe ruchy (zwłaszcza w obrębie twarzy czy języka),
- zaparcia,
- suchość błony śluzowej jamy ustnej,
- wysypka,
- utrata siły,
- skrajne zmęczenie,
- zatrzymanie wody w organizmie powodujące obrzęki rąk, stóp lub okolicy kostek,
- 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
- zaburzenia seksualne, takie jak zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet lub zaburzenia erekcji u mężczyzn.

Niezbyt częste działania niepożądane: występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów:

- zwolnienie czynności serca,
- wrażliwość na światło słoneczne,
- nietrzymanie 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..

Inne możliwe działanie niepożądane: częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

- reakcja uczuleniowa (np. obrzęk w obrębie jamy ustnej i gardła, swędzenie, wysypka).

- cukrzyca lub nasilenie jej przebiegu, sporadycznie z kwasicią ketonową (obecność związków ketonowych we krwi i w moczu) lub śpiączka,
- obniżenie prawidłowej temperatury ciała,
- napady drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono napady drgawkowe (padaczkę),
- jednoczesne występowanie gorączki, przyspieszonego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i ospałości lub senności,
- kurcze mięśni oka powodujące obrotowe ruchy gałek ocznych,
- zaburzenia rytmu serca,
- nagła śmierć z niewyjaśnionej przyczyny,
- tworzenie się zakrzepów krwi np. w zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych lub zatory płucne,
- 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 pobołowaniem i bólami,
- trudności w oddawaniu moczu,
- wydłużony i (lub) bolesny wzwód.

Podczas leczenia olanzapiną pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia mogą wystąpić: udar, zapalenie płuc, nietrzymanie moczu, upadki, uczucie wielkiego zmęczenia, omamy wzrokowe, wzrost temperatury ciała, zaczerwienienie skóry oraz problemy z chodzeniem. Odnotowano kilka śmiertelnych przypadków w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z chorobą Parkinsona stosowanie leku Zalasta może powodować nasilenie objawów choroby.

Rzadko kobiety stosujące leki tej klasy przez dłuższy czas zaczynają wytwarzać mleko a miesiączki u nich zanikają lub stają się nieregularne. Jeżeli te objawy utrzymują się należy skontaktować się z lekarzem. Bardzo rzadko u noworodków matek, które w ostatnim okresie ciąży (w trzecim trymestrze) przyjmowały lek Zalasta, może wystąpić drżenie i senność.

Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZALASTA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Termin ważności

Nie należy stosować leku Zalasta po upływie terminu ważności umieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leku 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. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zalasta

- Substancją czynną jest olanzapina. Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg lub 20 mg olanzapiny.
- Inne składniki leku to: mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, niskopodstawiona hydroksypropyloceluloza, aspartam, krzemian wapnia, stearynian magnezu.

Jak wygląda lek Zalasta i co zawiera opakowanie

Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg lub 20 mg są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowane, z możliwymi pojedynczymi plamkami.

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14,28,35,56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14,28,35,56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14,28,35,56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14,28,35,56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14,28,35,56 i 70 tabletek w blistrach.

Podmiot odpowiedzialny

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórca

1. KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

2. KRKA Polska Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących tego produktu medycznego proszę skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 6060

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 597 365

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 46 8 643 67 66

Nederland

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 32 3 321 63 52 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

España

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 34 (0)61 5089 809

France

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél: + 32 3 321 63 52 (BE)

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 46 8 643 67 66

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 39 069448827

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 371 6 733 86 10

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 52 36 27 40

Portugal

KRKA Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel:+ 402 (0)1 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie jest dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>