Zolaxa *(Olanzapinum)*. **Skład i postać:** Każda tabletka powlekana zawiera 5, 10, 15 lub 20 mg olanzapiny oraz substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktozę jednowodną odpowiednio: 168,33; 336,66; 245,52 lub 327,36 mg oraz w przypadku tabletek 20 mg także żółcień pomarańczową, lak (E 110). **Wskazania:** Dorośli. Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii. Olanzapina jest skuteczna w długotrwałym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii. Olanzapina jest wskazana w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Dorośli. Schizofrenia: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę. Epizod manii: dawka początkowa wynosi 15 mg na dobę podawana jako dawka pojedyncza w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej. Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę. U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), i jeżeli istnieją wskazania kliniczne - zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych. Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobowa może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest zalecane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i należy je wykonywać nie częściej niż co 24 godziny. Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku. Szczególne grupy pacjentów. Pacjenci w podeszłym wieku: nie zaleca się stosowania rutynowego mniejszej dawki początkowej (5 mg/dobę) u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, jednak należy ją rozważyć, o ile przemawia za tym ocena kliniczna. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby: u tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana. Osoby palące tytoń: dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Palenie tytoniu może indukować metabolizm olanzapiny. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny. W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności. 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. Podczas krótkotrwałych badań z udziałem młodzieży zgłaszano znacznie większy przyrost masy ciała oraz większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny niż w badaniach z udziałem dorosłych. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić po kilku dniach lub tygodniach. W tym czasie należy dokładnie monitorować stan pacjenta. Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem. Nie zaleca się stosowania olanzapiny u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobowa dawka 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynnikami 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. Wykazano jednak większą śmiertelność wśród pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy 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 uznano za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. W tych badaniach nie ustalono skuteczności olanzapiny. 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, a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagano, aby stan pacjentów był stabilny podczas przyjmowania najmniejszej skutecznej dawki leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowano te same leki przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg/dobę i następnie zwiększano - w zależności od decyzji badacza - maksymalnie do 15 mg/dobę. Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN). ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Podczas stosowania olanzapiny również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę. Hiperglikemia i cukrzyca. Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych. W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. wykonywać pomiar stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną, a następnie raz na rok. Pacjentów otrzymujących jakiekolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt Zolaxa Rapid, należy obserwować w celu wykrycia 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, w celu wykrycia pogorszenia kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną, a następnie raz na kwartał. Zmiany stężenia lipidów. W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów. 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 jakiekolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt Zolaxa Rapid, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną, a następnie co 5 lat. Aktywność antycholinergiczna. Pomimo, iż wykazano aktywność antycholinergiczną olanzapiny in vitro, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z tym związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami. Czynność wątroby. Często obserwowano przemijające i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza w początkowym etapie podawania leku. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby oraz mieszaną postać uszkodzenia wątroby), 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. Przerwanie leczenia. Rzadko (>0,01% do <0,1%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty. Odstęp QT. W badaniach klinicznych istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF <500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (≥0,1% do <1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże, należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QTc, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, zmniejszonym stężeniem potasu lub magnezu we krwi. Zakrzep z zatorami. Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często (≥0,1% do <1%) zgłaszano przemijające występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Związek przyczynowy pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie został ustalony. 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. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia. Późne dyskinezy. W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez rośnie wraz z czasem trwania leczenia. Dlatego jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Po odstawieniu leku objawy te mogą przemijająco ulec zaostrzeniu lub dopiero wystąpić. Niedociśnienie ortostatyczne. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nagły zgon sercowy. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej. Dzieci i młodzież. 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. Tabletki Zolaxa zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozo-galaktozy. Tabletki 20 mg zawierają także żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Dorośli. Najczęściej (u ≥1% pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów, cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia, dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, bóle stawów, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk. Poniższej 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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia krwi i układu chłonnego. Często:

eozynofilia, leukopenia[10], neutropenia[10]. Rzadko: małopłytkowość[1]. Zaburzenia układu immunologicznego. Niezbyt często: nadwrażliwość[11]. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Bardzo często: zwiększenie masy ciała[1]. Często: zwiększenie stężenia cholesterolu[2,3], zwiększenie stężenia glukozy[4], zwiększenie stężenia triglicerydów[2,5], cukromocz, zwiększenie apetytu. Niezbyt często: rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne[11]. Rzadko: hipotermia[12]. Zaburzenia układu nerwowego. Bardzo często: senność. Często: zawroty głowy, akatyzja[6], parkinsonizm[6], dyskineza[6]. Niezbyt często: napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie[11], dystonia (w tym rotacja gałek ocznych)[11], późna dyskineza[11], amnezja[9], dyzartria, zespół niespokojnych nóg. Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)[12], objawy odstawienne[7,12]. Zaburzenia serca. Niezbyt często: bradykardia, wydłużenie odstępu QT. Rzadko: częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć[11]. Zaburzenia naczyniowe. Bardzo często: niedociśnienie ortostatyczne[10]. Niezbyt często: zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich). Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Niezbyt często: krwawienie z nosa[9]. Zaburzenia żołądka i jelit. Często: łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej. Niezbyt często: wzdęcia[9]. Rzadko: zapalenie trzustki[11]. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Często: przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia. Rzadko: zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby)[11]. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Często: wysypka. Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, łysienie. Częstość nieznana: polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi – DRESS. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Często: ból stawu[9]. Rzadko: rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych[11]. Zaburzenie nerek i dróg moczowych. Niezbyt często: nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, uczucie parcia na pęcherz[11]. Ciąża, połóg i okres okołoporodowy. Częstość nieznana: zespół odstawienny u noworodków. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Często: zaburzenia erekcji u mężczyzn, zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet. Niezbyt często: brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia, ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn. Rzadko: priapizm[12]. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Często: astenia, zmęczenie, obrzęk, gorączka[10]. Badania diagnostyczne. Bardzo często: zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu[8]. Często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej[10], duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej[11], duża aktywność gamma glutamylotransferazy[10], duże stężenie kwasu moczowego[10]. Niezbyt często: zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny. 1) Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach wskaźnika masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index). Po krótkim leczeniu (mediana trwania terapii 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o ≥7% występowało bardzo często (22,2%), o ≥15% często (4,2%), a o ≥25% niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o ≥7%, ≥15% i ≥25% występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7% i 12,3% pacjentów). 2) Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia. 3) Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<5,17 mmol/l) do dużych wartości (≥6,2 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych (≥5,17 do <6,2 mmol/l) do dużych wartości (≥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 (≥5,56 do <7 mmol/l) do dużych wartości (≥7 mmol/) występowały bardzo często. 5) Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<1,69 mmol/l) do dużych wartości (≥2,26 mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych (≥1,69 do <2,26 mmol/l) do dużych wartości (≥2,26 mmol/l) występowały bardzo często. 6) W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzję i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększanymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych w chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych. 7) W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty. 8) W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy. 9) Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny. 10) Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny. 11) Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu olanzapiny do obrotu, dla której częstość występowania została określona na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny. 12) Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu olanzapiny do obrotu, dla której częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału ufności 95% na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny. Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni). Odsetek pacjentów, u których występowały istotne klinicznie zmiany związane ze zwiększeniem masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL lub triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach. Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększoną częstość występowania zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo- mózgowych u pacjentów przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo. 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; czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie mogło być duże stężenie walproinianu w osoczu. 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 ≥7% w

stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwale (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową było związane ze zwiększeniem masy ciała o ≥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. Poniżej opisane są 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 (≥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 przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często (≥1/10) i często (≥1/100 do <1/10). Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Bardzo często: zwiększenie masy ciała[13], zwiększenie stężenia triglicerydów[14], zwiększenie apetytu. Często: zwiększenie stężenia cholesterolu[15]. Zaburzenia układu nerwowego. Bardzo często: uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność). Zaburzenia żołądka i jelit. Często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT). Badania diagnostyczne. Bardzo często: zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu[16]. 13) Po krótkotrwałej terapii (mediana trwania 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych (kg) o ≥7% występowało bardzo często (40,6%), często zaś o ≥15% (7,1%) i o ≥25% (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie), wystąpiło zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości początkowych o ≥7% u 89,4% pacjentów, o ≥15% u 55,3% i o ≥25% u 29,1% pacjentów. 14) Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<1,016 mmol/l) do dużych wartości (≥1,467 mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych (≥1,016 do <1,467 mmol/l) do dużych wartości (≥1,467 mmol/l). 15) Często obserwowano zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<4,39 mmol/l) do dużych wartości (≥5,17 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości granicznych (≥4,39 do <5,17 mmol/l) do dużych wartości (≥5,17 mmol/l) występowały bardzo często. 16) Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Zolaxa: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg odpowiednio nr: 10968, 10970, 17752, 17751 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. Ceny urzędowe detaliczne leku Zolaxa: 10 mg x 30 tabl. powl.; 10 mg x 90 tabl.; 15 mg x 30 tabl. powl.; 15 mg x 90 tabl.; 20 mg x 30 tabl. powl.; 20 mg x 90 tabl.; 5 mg x 30 tabl. powl.; 5 mg x 90 tabl. wynoszą w PLN odpowiednio: 99,51; 279,22; 148,68; 415,67; 202,23; 554,15; 49,98; 142,23. Kwoty dopłaty pacjenta dla leku Zolaxa: 10 mg x 30 tabl. powl.; 5 mg x 30 tabl. powl. (_1_Schizofrenia; _2_Choroba afektywna dwubiegunowa) wynoszą w PLN odpowiednio: 3,20; 3,25. Kwoty dopłaty pacjenta dla leku Zolaxa: 10 mg x 90 tabl.; 15 mg x 30 tabl. powl.; 15 mg x 90 tabl.; 20 mg x 30 tabl. powl.; 20 mg x 90 tabl.; 5 mg x 90 tabl. (Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa) wynoszą w PLN odpowiednio: 9,60; 4,80; 14,40; 8,89; 19,20; 4,80. ChPL: 2017.01.20.