

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 2,5 mg comprimate
Zalasta 5 mg comprimate
Zalasta 7,5 mg comprimate
Zalasta 10 mg comprimate
Zalasta 15 mg comprimate
Zalasta 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zalasta 2,5 mg

Fiecare comprimat conține olanzapină 2,5 mg.

Zalasta 5 mg

Fiecare comprimat conține olanzapină 5 mg.

Zalasta 7,5 mg

Fiecare comprimat conține olanzapină 7,5 mg.

Zalasta 10 mg

Fiecare comprimat conține olanzapină 10 mg.

Zalasta 15 mg

Fiecare comprimat conține olanzapină 15 mg.

Zalasta 20 mg

Fiecare comprimat conține olanzapină 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Zalasta 2,5 mg

Fiecare comprimat conține lactoză 40,4 mg.

Zalasta 5 mg

Fiecare comprimat conține lactoză 80,9 mg.

Zalasta 7,5 mg

Fiecare comprimat conține lactoză 121,3 mg.

Zalasta 10 mg

Fiecare comprimat conține lactoză 161,8 mg.

Zalasta 15 mg

Fiecare comprimat conține lactoză 242,7 mg.

Zalasta 20 mg

Fiecare comprimat conține lactoză 323,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Zalasta 2,5 mg

Comprimatele sunt rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui.

Zalasta 5 mg

Comprimatele sunt rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate "5".

Zalasta 7,5 mg

Comprimatele sunt rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate "7.5".

Zalasta 10 mg

Comprimatele sunt rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate "10".

Zalasta 15 mg

Comprimatele sunt rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate "15".

Zalasta 20 mg

Comprimatele sunt rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate "20".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

Olanzapina este indicată în tratamentul schizofreniei.

Olanzapina este eficientă în menținerea ameliorării clinice în timpul tratamentului de întreținere, la pacienții care au avut un răspuns clinic la tratamentul inițial.

Olanzapina este indicată în tratamentul episoadelor maniacale moderate spre severe.

Olanzapina este indicată în prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburări bipolare, al căror episod maniacal a răspuns la tratamentul cu olanzapină (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Schizofrenie: doza inițială recomandată de olanzapină este de 10 mg/zi.

Episoade maniacale: în monoterapie, doza zilnică inițială este de 15 mg; în terapia asociată, doza zilnică este de 10 mg (vezi pct. 5.1).

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară: Doza inițială recomandată este de 10 mg/zi. Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză. Dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) și dacă starea clinică o impune, se suplimentează medicația, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție.

În cursul tratamentului schizofreniei, episoadelor maniacale și prevenirii recurențelor din tulburările bipolare, doza zilnică poate fi ajustată în funcție de starea clinică individuală, în intervalul 5-20 mg/zi.

Creșterea dozei peste cea inițială recomandată este indicată numai după o evaluare clinică adecvată și nu trebuie realizată, în general, la intervale mai mici de 24 ore. Olanzapina se poate administra indiferent de orarul meselor, deoarece absorbția medicamentului nu este afectată de alimente. Întreruperea tratamentului cu olanzapină se face prin reducerea gradată a dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este indicată folosirea de rutină a unei doze inițiale scăzute (5 mg/zi), dar aceasta trebuie luată în considerare la pacienții în vârstă de 65 de ani sau mai mult, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct 4.4).

Afecțiuni renale și/sau hepatice

La acești pacienți trebuie luată în considerare o doza inițială scăzută (5 mg). În caz de insuficiență hepatică moderată (ciroză clasa Child–Pugh A sau B), doza inițială va fi de 5 mg și poate fi crescută cu precauție.

Fumatori

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dintre doze să fie modificate de rutină la nefumători în comparație cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare o creștere a dozei de olanzapină (vezi pct. 4.5)..

În cazul prezenței mai multor factori ce pot determina metabolizarea mai lentă a medicamentului (sex feminin, vârstă înaintată, nefumător), se va lua în considerare scăderea dozei inițiale. În funcție de necesitățile terapeutice, creșterea dozelor se va face cu prudență (vezi cap 4.5 și 5.2.).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei la copii și adolescenți sub 18 ani din cauza lipsei informațiilor referitoare la siguranță și eficacitate. În studiile clinice de scurtă durată la pacienți adolescenți s-a raportat o magnitudine mai mare a creșterii în greutate, a alterărilor lipidelor și prolactinei față de studiile la pacienți adulți (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu risc cunoscut de glaucom cu unghi închis.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, ameliorarea stării clinice a pacientului poate să necesite câteva zile până la câteva săptămâni. Pe durata acestei perioade, pacienții trebuie monitorizați atent.

Psihoza asociată demenței și/sau alte tulburări de comportament

Olanzapina nu este recomandată la pacienți cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament, deoarece determină creșterea mortalității și a riscului de accident vascular cerebral. În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni) la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani) cu psihoze și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a înregistrat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența crescută a deceselor nu a fost asociată cu doza de olanzapină administrată (doza medie zilnică 4,4 mg) sau cu durata tratamentului. Factorii de risc care pot predispuce această grupă de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta > 65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia de aspirație sau cu altă etiologie) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate acestea, independent de factorii de risc enumerați, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

În aceleași studii s-au raportat evenimente adverse cerebrovasculare (EACV, de exemplu accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor) inclusiv decese. S-a înregistrat o creștere de 3 ori a EACV la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (1,3%, respectiv 0,4%). Toți pacienții tratați cu olanzapină sau la care s-a administrat placebo și care au prezentat evenimente adverse cerebrovasculare aveau factori de risc pre-existenți. Vârsta > 75 ani și demența de tip vascular/mixtă au fost identificați ca factori de risc asociați tratamentului cu olanzapină pentru apariția EACV. În aceste studii clinice nu s-a stabilit eficacitatea olanzapinei.

Boala Parkinson

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei în tratamentul psihozei asociate cu agoniștii dopaminergici la pacienții cu boala Parkinson. În studiile clinice, s-a raportat foarte frecvent și mai frecvent decât cu placebo agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor (vezi și 4.8 Reacții adverse), iar olanzapina nu a fost mai eficace decât placebo în tratamentul simptomelor psihotice. În aceste studii clinice, inițial a fost necesar ca pacienții să fie stabili la cea mai mică doză eficace de medicație antiparkinsoniană (agonist dopaminergic) și să rămână cu aceleași medicații și doze de antiparkinsoniene pe întreaga durată a studiului. S-a inițiat administrarea de olanzapină cu o doză de 2,5 mg/zi care a fost crescută treptat până la maxim 15 mg/zi, în funcție de aprecierea investigatorului.

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

SNM este o afecțiune care pune viața în pericol, asociată cu medicația antipsihotică. Cazuri rare raportate ca SNM au fost, de asemenea, asociate cu tratamentul cu olanzapină. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea stării mintale și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații tensionale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea creatinfosfokinazei, mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. Dacă bolnavul dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, toate medicamentele antipsihotice, inclusiv olanzapina, trebuie întrerupte.

Hiperglicemie și diabet zaharat

Rar s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat preexistent, asociate mai puțin frecvent cu cetoacidoza sau coma, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, creșterea greutateii corporale anterior tratamentului poate reprezenta un factor predispozant. Se recomandă o monitorizare clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu determinarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi anual. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv Zalasta, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (ca de exemplu polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat de exemplu la inițierea tratamentului, la 4, 8 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Alterări ale profilului lipidic

În studiile clinice placebo-controlate, la pacienții în tratament cu olanzapină au apărut modificări ale lipidemiei (vezi pct. 4.8). Alterările lipidelor trebuie să fie controlate după cum este indicat din punct de vedere clinic, în special la pacienții cu dislipidemii precum și la pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor lipidice. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv Zalasta, trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatice a lipidelor în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi la fiecare 5 ani.

Activitate anticolinergică

Cu toate că olanzapina a demonstrat activitate anticolinergică *in vitro*, experiența din studiile clinice a evidențiat o frecvență mică a evenimentelor legate de această acțiune. Cu toate acestea, deoarece experiența clinică cu olanzapină la pacienții cu boli asociate este limitată, se recomandă prudență în prescrierea medicamentului la pacienții cu hipertrofie de prostată, ileus paralytic și afecțiuni înrudite.

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice ALAT și ASAT, în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori ale ALAT și/sau ASAT crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni preexistente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie, la pacienții cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinate de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative. În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat s-a raportat frecvent neutropenie (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

În cazul în care administrarea olanzapinei se întrerupe brusc, s-au raportat rar ($< 0,01\%$ și $< 0,1\%$) simptome acute, cum ar fi transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață sau vărsături. Atunci când se întrerupe olanzapina, se recomandă reducerea treptată a dozei.

Intervalul QT

În studiile clinice, la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo prelungirea semnificativă clinic a intervalului QTc (corecția tip Fridericia a intervalului QT [QTcF] ≥ 500 milisecunde [msec] în orice moment post-evaluare inițială la pacienții cu valori inițiale ale QTcF < 500 msec) a fost mai puțin frecventă (0,1% până la 1%), fără diferențe semnificative asupra evenimentelor cardiace asociate. Cu toate acestea este necesară prudență când olanzapina se prescrie în asociere cu medicamente cunoscute ca prelungind intervalul QTc, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital, cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie sau hipomagneziemie.

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 0,1\%$ și $< 1\%$). Nu s-a stabilit o relație cauzală între apariția tromboembolismului venos și tratamentul cu olanzapină. Cu toate acestea, deoarece pacienții cu schizofrenie prezintă adesea factori de risc pentru tromboembolism venos, toți factorii de risc de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Activitatea generală asupra SNC

Ca urmare a efectelor olanzapinei în primul rând asupra sistemului nervos central (SNC), este necesară prudență atunci când aceasta se administrează în asociere cu alte medicamente cu acțiune centrală și cu alcoolul etilic. Deoarece prezintă antagonism dopaminergic *in vitro*, olanzapina poate să acționeze antagonist față de efectele agoniștilor dopaminergici direcți și indirecti.

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant. La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat mai puțin frecvent apariția convulsiilor. În majoritatea acestor cazuri s-au raportat antecedente convulsive sau factori de risc pentru convulsii.

Diskinezie tardivă

În studiile comparative cu durată de un an sau mai puțin, olanzapina s-a asociat cu o frecvență mai mică, semnificativă statistic, a diskineziei iatrogene. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient tratat cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau

întreruperea medicamentului. Simptomele se pot accentua în timp sau apar chiar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială posturală

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rareori hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții în vârstă peste 65 ani.

Moarte subită de etiologie cardiacă

În rapoarte de după punerea pe piață cu olanzapină, evenimentul moarte subită de etiologie cardiacă a fost raportat la pacienții cu olanzapină. Într-un studiu observațional de tip cohortă, retrospectiv, riscul estimat de moarte subită de etiologie cardiacă la pacienții tratați cu olanzapină a fost aproximativ dublu față de cel al pacienților care nu utilizau antipsihotice. În acest studiu, riscul asociat olanzapinei a fost comparabil cu riscul asociat altor antipsihotice atipice care au fost incluse într-o analiză globală.

Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru a fi utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților. Studii efectuate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creștere în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale valorilor concentrației de prolactină. (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Lactoză

Comprimatele de Zalasta conțin lactoză. Nu se recomandă tratamentul cu Zalasta la pacienții cu intoleranță ereditară la galactoză, deficiență totală de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Interacțiuni potențiale ce afectează olanzapina

Deoarece olanzapina este metabolizată de CYP1A2, substanțele cu acțiune specifică inductoare sau inhibitoare a acestei izoenzime pot afecta farmacocinetica olanzapinei.

Inducția CYP1A2

Metabolismul olanzapinei poate fi indus de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate reduce concentrațiile olanzapinei. Nu s-a observat decât creșterea ușoară-moderată a clearance-ului olanzapinei. Consecințele clinice sunt, probabil, limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, se poate lua în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

Inhibiția CYP1A2

Se știe că fluvoxamina, inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolismul olanzapinei. Creșterea medie a C_{max} a olanzapinei după administrarea fluvoxaminei a fost de 54% la femeile nefumătoare și de 77% la bărbații nefumători. Creșterea medie a ariei de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) a olanzapinei a fost de 52%, respectiv 108%. La pacienții care folosesc fluvoxamina sau orice alți inhibitori ai CYP1A2, cum ar fi ciprofloxacina, se recomandă doze inițiale mai mici de olanzapină. La instituirea unui tratament cu un inhibitor CYP1A2 se recomandă scăderea dozei de olanzapină.

Reducerea biodisponibilității

Carbunele activat reduce biodisponibilitatea olanzapinei, administrată oral, cu 50 până la 60%, de aceea trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte sau după olanzapină.

S-a constatat că fluoxetina (un inhibitor al CYP2D6), dozele unice de antiacide (aluminiu, magneziu) sau cimetidina nu afectează semnificativ farmacocinetica olanzapinei.

Potențialul olanzapinei de a afecta alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecti ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzime CYP450 (de ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De aceea, nu apar interacțiuni particulare, fapt verificat prin studiile *in vivo*, în care nu s-a constatat inhibarea metabolismului următoarelor substanțe active: antidepressivele triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) sau diazepamul (CYP3A4 și 2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni la co-administrarea cu litiu sau biperiden.

Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor plasmatice ale valproatului nu a indicat necesitatea unei ajustări a dozei de valproat, după introducerea concomitentă a olanzapinei.

Activitatea generală a SNC

Este necesară prudență la pacienții care consumă băuturi alcoolice sau sunt în tratament cu medicamente care pot determina deprimarea activității sistemului nervos central și.

Utilizarea concomitentă a olanzapinei cu medicamente antiparkinsoniene la pacienți boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QTc

Este necesară prudență dacă olanzapina se administrează concomitent cu medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu exista studii cu control adecvate și la femeile gravide. Pacientele vor anunța medicul în cazul apariției sarcinii sau intenției unei sarcini în timpul tratamentului cu olanzapină. Datorită experienței limitate la om, olanzapina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, decât dacă beneficiul matern justifică riscul fetal potențial.

Copiii nou-născuți expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv olanzapină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Într-un studiu cu mame sănătoase care alăptau, olanzapina a fost excretată în laptele matern.

Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la concentrația de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină maternă (mg/kg). În timpul tratamentului cu olanzapină nu se recomandă alăptarea.

Fertilitatea

Nu sunt cunoscute efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3 pentru date preclinice).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există studii asupra efectelor medicamentului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Datorită faptului că olanzapina poate produce somnolență și amețeală, se recomandă precauție la operarea utilajelor, inclusiv condusul vehiculelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adulți

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (observate la $\geq 1\%$ dintre pacienți) în studii clinice

asociate cu utilizarea olanzapinei au fost somnolența, creșterea în greutate, eozinofilia, creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozuria, creșterea apetitului alimentar, amețelile, acatizia, parkinsonismul, leucopenia, neutropenia (vezi pct. 4.4), diskinezia, hipotensiunea arterială ortostatică, efectele anticolinergice, creșterile tranzitorii asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4), erupția cutanată tranzitorie, astenia, fatigabilitatea și febra, artralgia, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil transferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută și edemele.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse și modificările investigațiilor de laborator observate în timpul studiilor clinice și în urma raportărilor spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența evenimentelor enumerate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				
	Eozinofilie Leucopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Trombocitopenie ¹¹	
Tulburări ale sistemului imunitar				
		Hipersensibilitate ¹¹		
Tulburări metabolice și de nutriție				
Creștere în greutate ¹	Valori crescute ale colesterolului ^{2,3} Valori crescute ale glucozei ⁴ Valori crescute ale trigliceridelor ^{2,5} Glucozurie Apetit alimentar crescut	Apariția sau exacerbarea diabetului zaharat asociat ocazional cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) ¹¹	Hipotermie ¹²	
Tulburări ale sistemului nervos				
Somnolență	Amețeli Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶ Diskinezie ⁶	Convulsii în majoritatea cazurilor în care s-a raportat un risc de convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹ Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² Simptomatologie dată de întreruperea tratamentului ¹²	

Tulburări cardiace				
		Bradycardie Prelungirea intervalului QT _c (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibril ație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4)	
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială ortostatică ¹⁰		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct.4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
		Epistaxis ⁹		
Tulburări gastro-intestinale				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală ⁹ Hipersecreție salivară ¹¹	Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor aminotransfera zelor hepatice (ALAT, ASAT), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt) ¹¹	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilitate Alopecie		Reacție iatrogenă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
	Artralgie ⁹		Rabdomioliză ¹¹	
Tulburări renale și ale căilor urinare				
		Incontinență urinară, retenție urinară Inițierea ezitantă a micțiunii ¹¹		
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				
				Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct.4.6)

Tulburări ale aparatului genital și sânului				
	Disfuncție erectilă la bărbați, scăderea libidoului la bărbați și femei	Amenoree, mărirea în volum a sânilor, galactoree la femei. Ginecomastie/mărire în volum a sânilor la bărbați	Priapism ¹²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră ¹⁰			
Investigații diagnostice				
Concentrații plasmatice crescute ale prolactinei ⁸	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatin fosfokinazei ¹¹ Creșterea Gamma glutamiltransferazei ¹⁰ Creșterea acidului uric ¹⁰	Creșterea valorilor bilirubinei totale		

¹Creșterea semnificativă în greutate a fost observată indiferent de valorile inițiale ale Indicilor de masă corporală (IMC). În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 47 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (22,2%), creșterea în greutate $\geq 15\%$ a fost frecventă (4,2%) iar creșterea în greutate $\geq 25\%$ a fost mai puțin frecventă (0,8%). La pacienții cu expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni), creșterile în greutate $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ și $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială au fost foarte frecvente (64,4%, 31,7% și respectiv 12,3%).

²Creșterile medii ale concentrațiilor plasmatice lipidelor în condiții de repaus alimentar (colesterol total, colesterol LDL și trigliceride) au fost mai mari la pacienții ce nu au prezentat modificări inițiale ale lipidelor.

³Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 5,17$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 6,2$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 6,2$ mmol/l) au fost frecvente.

⁴Observată pentru valori inițiale normale ale glicemiei în condiții de repaus alimentar ($< 5,56$ mmol/l) care au atins valori crescute (≥ 7 mmol/l). Modificările glicemiei inițiale de la valori la limită ($\geq 5,56$ - > 7 mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute (≥ 7 mmol/l) au fost foarte frecvente.

⁵Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,69$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 2,26$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

⁶În studii clinice, incidența parkinsonismului și distoniei la pacienții tratați cu olanzapină a fost mai mare numeric, dar nu a fost semnificativ statistic diferită față de placebo. Pacienții tratați cu olanzapină au prezentat o incidență mai mică a parkinsonismului, acatisiei și distoniei comparativ cu pacienții tratați cu doze progresive de haloperidol. În absența unor informații detaliate privind

antecedente individuale preexistente de tulburări motorii extrapiramidale acute și tardive, în prezent nu se poate concluziona că olanzapina produce mai puțin diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

⁷Simptome acute precum transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață și vărsături au fost raportate atunci când olanzapina a fost întreruptă brusc.

⁸În studii clinice cu durată de până la 12 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină și care aveau valori inițiale normale ale prolactinei. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost în general ușoare și au rămas sub dublul valorii maxime a intervalului de valori normale.

⁹Eveniment advers identificat în studiile clinice în Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹⁰Conform evaluării valorilor măsurate în studiile clinice din Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹¹Eveniment advers identificat într-o raportare spontană, de după punerea pe piață, cu frecvența determinată utilizând Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹²Eveniment advers identificat într-o raportare spontană, de după punerea pe piață, cu frecvența estimată la limita superioară a intervalului de încredere de 95% utilizând Baza de Date Integrată de Olanzapină.

Expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni)

Proporția pacienților care au înregistrat modificări nedorite, semnificative clinic ale creșterii în greutate, glicemiei, raportului colesterol total/LDL/HDL sau trigliceridelor, a crescut de-a lungul timpului. La pacienții adulți care au încheiat o perioadă de tratament de 9-12 luni, rata de creștere a valorilor medii ale glicemiei s-a încetinit după aproximativ 6 luni.

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

În studiile clinice la pacienți vârstnici cu demență, tratamentul cu olanzapină comparativ cu placebo s-a asociat cu o incidență crescută a deceselor și a evenimentelor adverse cerebrovasculare (vezi și pct. 4.4). Reacțiile adverse foarte frecvente asociate cu utilizarea olanzapinei la acest grup de pacienți au fost tulburările de mers și căderile. Frecvent s-au observat pneumonie, creșterea temperaturii corpului, letargie, eritem, halucinații vizuale și incontinență urinară.

În studiile clinice la pacienții cu psihoză indusă medicamentos (agonist dopaminergic) asociată cu boala Parkinson, s-au raportat foarte frecvent și mai frecvent decât după administrarea de placebo agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor.

Într-un studiu clinic la pacienți cu manie bipolară, terapia asociată cu valproat și olanzapină a dus la o incidență de 4,1% a neutropeniei; un factor potențial care a contribuit la aceasta este concentrația plasmatică crescută a valproatului. Olanzapina administrată cu litium sau valproat a dus la creșterea frecvenței (> 10%) tremorului, xerostomiei, creșterii apetitului alimentar și creșterii în greutate. De asemenea, s-au raportat frecvent (1% până la 10%) tulburări de vorbire. În timpul tratamentului cu olanzapină în asocieră cu litium sau divalproex, în faza tratamentului acut (până la 6 săptămâni) la 17,4% dintre pacienți s-a produs o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de valoarea inițială. Tratamentul îndelungat cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară s-a asociat la 39,9% dintre pacienți cu o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de momentul inițierii tratamentului.

Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Chiar dacă nu s-au efectuat studii clinice menite să compare adolescenții cu adulții, informațiile din studiile clinice la adolescenți au fost comparate cu cele la populația adultă.

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții

adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de cei adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă din punct de vedere clinic pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de adulții ce au avut expuneri comparabile. Amploarea creșterii în greutate și proporția pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni) decât în cazul expunerilor de scurtă durată.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența evenimentelor enumerate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$).

<p>Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente:</i> Creștere în greutate¹³, creștere a concentrației trigliceridelor¹⁴, creșterea apetitului alimentar crescut. <i>Frecvente:</i> Valori crescute ale colesterolului¹⁵.</p>
<p>Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente:</i> Sedare (incluzând hipersomnie, letargie, sedare, somnolență).</p>
<p>Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> Xerostomie.</p>
<p>Tulburări hepatobiliare <i>Foarte frecvente:</i> Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT/ASAT, vezi pct. 4.4).</p>
<p>Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente:</i> Scăderea bilirubinei totale, creștere a GGT, valori plasmatică crescute ale prolactinei¹⁶.</p>

¹³În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea $\geq 15\%$ față de masa corporală inițială a fost frecventă (7,1%), iar creșterea $\geq 25\%$ a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au câștigat în greutate $\geq 7\%$, 55,3% au câștigat $\geq 15\%$ și 29,1% au câștigat în greutate $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială.

¹⁴Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,016$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁵Observată frecvent pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 4,39$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁶Concentrații plasmatică crescute ale prolactinei au fost raportate la 47,4% dintre pacienții adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Simptomele de supradozare foarte frecvente (incidența $> 10\%$) includ tahicardie, agitație/agresivitate, disartrie, diferite simptome extrapiramidale și nivel de conștiență redus, de la sedare până la comă.

Alte manifestări semnificative de supradozare sunt delirul, convulsiile, coma, posibil sindrom neuroleptic malign, deprimarea respiratorie, aspirația traheobronșică, hipertensiunea sau hipotensiunea arterială, aritmiile cardiace (< 2% din cazurile de supradozare) și stop cardiorespirator. S-au raportat cazuri letale în urma unui supradozaj acut de numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradozaj acut de aproximativ 2 g de olanzapină administrată oral.

Tratament

Nu există un antidot specific pentru olanzapină. Nu se recomandă inducerea vărsăturilor. Se pot lua măsurile standard de tratament al intoxicației acute (de ex. lavajul gastric, administrarea de carbune activat). Administrarea concomitentă a cărbunelui activat reduce biodisponibilitatea orală a olanzapinei cu 50-60%.

În funcție de starea clinică, se va institui tratament simptomatic și monitorizarea funcțiilor vitale, inclusiv tratamentul hipotensiunii arteriale și al colapsului circulator și susținerea funcției respiratorii. Nu se vor utiliza epinefrina, dopamina sau alte simpatomimetice beta-agoniste, deoarece beta-stimularea poate agrava hipotensiunea. Este necesară monitorizarea cardiovasculară, pentru depistarea unor posibile aritmii. Supravegherea și monitorizarea medicală atentă trebuie continuate până la recuperarea pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, diazepine, oxazepine, thiazepine și oxepine. cod ATC: N05A H03.

Efecte farmacodinamice

Olanzapina este un agent antipsihotic, antimaniacal și stabilizator al dispoziției cu profil farmacologic larg, ce include mai multe sisteme de receptori.

În studiile preclinice, olanzapina a demonstrat afinitate față de unii receptori ($K_i < 100$ nM) pentru serotonina 5 HT_{2A/2C}; 5 HT₃, 5 HT₆; pentru dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptorii colinergici muscarinici M₁-M₅; pentru receptorii α_1 adrenergici; pentru receptorii histaminergici H₁. Studiile cu privire la comportamentul animalelor efectuate cu olanzapină la animale au evidențiat că aceasta prezintă antagonism 5 HT serotoninergic, dopaminergic și colinergic, în concordanță cu profilul legării de receptori. Pe modele *in vitro* olanzapina a demonstrat o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5 HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5 HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, acțiune slabă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care indică reacții adverse motorii. Spre deosebire de anumite alte antipsihotice, olanzapina determină un răspuns crescut într-un test „anxiolitic”.

Studii de tomografie cu emisie de pozitroni (TEP) la voluntari sănătoși au evidențiat, pentru o doză orală unică (10 mg) de olanzapină, un grad de ocupare a receptorilor 5 HT_{2A} mai mare decât a celor dopaminici D₂. În plus, un studiu de tomografie computerizată cu emisie de fotoni (SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography) la pacienți cu schizofrenie a evidențiat că pacienții care prezintă răspuns la olanzapină au un grad de ocupare a receptorilor D₂ striatali mai mic decât cei care prezintă răspuns la anumite alte antipsihotice și la risperidonă, dar comparabil cu cei care au răspuns la clozapină.

Eficacitate și siguranță clinică

În cele două studii placebo controlate, precum și în două dintre cele trei studii comparative, efectuate la peste 2900 de pacienți cu schizofrenie, cu simptome pozitive și negative, olanzapina a determinat ameliorări superioare, semnificativ statistic, atât pentru simptomele negative, cât și pentru cele

pozitive.

Într-un studiu al schizofreniei și al tulburărilor asociate, multinațional, dublu-orb, comparativ, la care au participat 1.481 pacienți cu grade variate de simptome depresive asociate (media bazală de 16,6 pe Scala de Evaluare a Depresiei Montgomery-Asberg), o analiză prospectivă secundară a modificărilor simptomelor inițiale până la sfârșitul tratamentului, a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic ($p=0.001$) mai bună cu olanzapină (-6.0) decât haloperidol (-3.1).

La pacienții cu episod maniacal sau mixt din tulburările bipolare, olanzapina a demonstrat eficacitate superioară față de placebo și față de valproatul semisodic (divalproex) în privința reducerii simptomelor maniacale, după 3 săptămâni de tratament. Olanzapina a demonstrat, de asemenea, o eficacitate comparabilă cu haloperidolul în ceea ce privește proporția pacienților cu remisiune simptomatică a maniei și a depresiei după 6 și 12 săptămâni de tratament. Într-un studiu de terapie combinată cu pacienți tratați cu litiu sau valproat, timp de minimum 2 săptămâni, asocierea olanzapinei 10 mg (în tratament combinat cu litiu sau valproat) a dus, după 6 săptămâni de tratament, la o reducere mai mare a simptomelor maniacale, decât în cazul monoterapiei cu litiu sau cu valproat.

Într-un studiu de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale de 12 luni la pacienți în remisie pe tratament cu olanzapină și care au fost apoi randomizați pe olanzapină sau placebo, olanzapina a demonstrat o superioritate semnificativă statistic față de placebo pe parametrul principal - recurența tulburării bipolare. Olanzapina a demonstrat de asemenea un avantaj semnificativ statistic față de placebo în prevenirea recurențelor episoadelor maniacale sau depresive.

Într-un al doilea studiu de 12 luni de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale la pacienți aflați în remisie pe tratament cu o asociere de olanzapină și litiu, și care au fost apoi randomizați pe olanzapină sau litiu în monoterapie, olanzapina nu a fost inferioară statistic litiului, pe parametrul principal - recurența tulburării bipolare (olanzapina 30,0%, litiu 38,3%; $p=0,055$)

Într-un studiu de tratament combinat, de 18 luni, în episoade maniacale sau mixte la pacienți stabiliți cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (litiu sau valproat), tratamentul combinat de lungă durată cu olanzapină și litiu sau valproat nu a fost superior, semnificativ statistic, monoterapiei cu litiu sau valproat în amânarea recurenței bipolare, definită conform criteriilor diagnostice.

Copii și adolescenți

Datele de eficacitate controlate la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) sunt limitate la studii de scurtă durată cu olanzapină administrată oral în tratamentul schizofreniei (6 săptămâni) și al maniei asociate tulburării bipolare I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina administrată oral a fost utilizată într-un interval de doze variabil începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg/zi. În timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Amplitudinea modificărilor valorilor colesterolului total în condiții de repaus alimentar, a colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța în administrare de lungă durată (vezi pct. 4.4 și 4.8). Informația privind siguranța administrării de lungă durată este limitată, în primul rând, la date necontrolate din studiu clinic deschis,.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Olanzapina se absoarbe bine după administrarea orală, atingând concentrația plasmatică maximă după 5-8 ore. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea orală absolută în comparație cu administrarea intravenoasă nu a fost determinată.

Distribuție

Legarea olanzapinei de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 93% în intervalul concentrațiilor cuprinse între aproximativ 7 ng/ml până la 1000ng/ml. Olanzapina se leagă în principal de albumină și α_1 -glicoproteina acidă.

Metabolizare

Olanzapina se metabolizează în ficat, prin conjugare și oxidare. Metabolitul principal circulant este derivatul 10-N-glucuronid, ce nu trece bariera hematoencefalică. Citocromii P450-CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-dimetil și 2-hidroxitimetil care, în studii pe animale, au manifestat o activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina netransformată.

Eliminare

La voluntarii sănătoși, după administrarea orală, timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică al olanzapinei a variat în funcție de vârstă și de sex.

La vârstnicii (65 de ani și peste) sănătoși, în comparație cu subiecții mai tineri, timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică a fost mai lung (51,8 ore față de 33,8 ore), iar clearance-ul a fost mai mic (17,5 l/oră față de 18,2 l/oră). Variabilitatea farmacocinetică observată la vârstnici se încadrează în plaja de variație pentru non-vârstnici. La 44 de pacienți cu schizofrenie în vârstă de peste 65 de ani, dozele între 5 și 20 mg/zi nu au produs un profil deosebit al reacțiilor adverse.

La subiecții de sex feminin, în comparație cu cei de sex masculin, timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică a fost ceva mai lung (36,7 ore față de 32,3 ore), iar clearance-ul a fost mai mic (18,9 l/oră față de 27,3 l/oră). Totuși, olanzapina (5–20 mg/zi) a demonstrat un profil de siguranță asemănător la femei (n=467) și la bărbați (n=869).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) față de subiecții sănătoși, nu au existat diferențe semnificative privind timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică (37,7 ore față de 32,4 ore) sau clearance-ul medicamentului (21,2 l/oră față de 25 l/oră). Un studiu de bilanț al masei a arătat că aproximativ 57% din olanzapina marcată radioactiv a apărut în urina, în principal sub formă metabolizată.

Insuficiență hepatică

Un studiu restrâns efectuat la 6 pacienți cu disfuncție hepatică semnificativă clinic (ciroză clasa Childs Pugh A (n = 5) și B (n = 1)) a demonstrat un efect minim asupra farmacocineticii unei doze de olanzapină administrată oral (2,5 – 7,5 mg doză unică): subiecții cu disfuncție hepatică ușoară sau moderată au prezentat un clearance sistemic ușor accelerat și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare moderat crescut față de subiecții fără disfuncție hepatică (n = 3). Au fost mai mulți subiecți fumători printre pacienții cu ciroză (4/6; 67 %), decât printre cei fără disfuncție hepatică (0/3; 0 %).

Fumatul

La subiecții nefumători, în comparație cu cei fumători (barbați și femei), timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică a fost prelungit (38,6 ore față de 30,4 ore) și clearance-ul a fost redus (18,6 l/oră față de 27,7 l/oră).

Clearance-ul plasmatic al olanzapinei este mai mic la subiecții vârstnici față de cei tineri, la femei față de bărbați și la nefumători față de fumători. Totuși, importanța vârstei, sexului sau fumatului asupra clearance-ului și timpului de înjumătățire este mic, în comparație cu variabilitatea individuală generală.

Intr-un studiu pe subiecți caucazieni, japonezi și chinezi, nu au existat diferențe ale parametrilor farmacocinetici între cele trei populații.

Copii și adolescenți

Adolescenți (vârsta între 13 și 17 ani): Farmacocinetica olanzapinei este similară la adolescenți și adulți. În studiile clinice, expunerea medie la olanzapină a fost cu aproximativ 27% mai mare la adolescenți. Diferențele demografice dintre adolescenți și adulți includ o greutate corporală medie mai mică și faptul că mai puțini adolescenți erau fumători. Este posibil ca asemenea factori să contribuie la o expunere medie mai mare observată în rândul adolescenților

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută la doză unică

Semnele de toxicitate orală la rozătoare au fost cele caracteristice pentru compușii neuroleptici potenți: scăderea activității, comă, tremor, convulsii clonice, salivare și pierdere în greutate. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoareci) și 175 mg/kg (șobolani). Câinii au tolerat doze orale unice de până la 100 mg/kg fără mortalitate. Semnele clinice au inclus sedare, ataxie, tremor, puls rapid, respirație dificilă, mioză și anorexie. La maimuțe, dozele orale unice de până la 100 mg/kg au provocat o stare de prostrație și, la doze mai mari, semiconștiența.

Toxicitate la doze repetate

În studii cu durată de până la trei luni pe șoareci și de până la un an pe șobolani și câini, efectele predominante au fost deprimarea SNC, efecte anticolinergice și tulburări hematologice periferice. Față de deprimarea SNC s-a dezvoltat toleranță. La doze mari, parametrii de creștere au fost scăzuți. La șobolani, efectele reversibile concordante cu creșterea prolactinei au inclus reducerea greutateii ovarelor și a uterului și modificări morfologice ale epiteliului vaginal și ale glandei mamare.

Toxicitatea hematologică

La fiecare specie s-au constatat efecte hematologice, inclusiv reduceri dependente de doză ale leucocitelor circulante la șoareci și reduceri nespecifice ale leucocitelor circulante la șobolani; totuși, nu s-au evidențiat fenomene de citotoxicitate la nivelul măduvei hematopoietice. La câțiva câini tratați cu 8 sau 10 mg/kg pe zi (expunere totală la olanzapină – ASC - de 12-15 ori mai mare decât doza de 12 mg/zi administrată la om) a apărut fenomene reversibile de neutropenie, trombocitopenie sau anemie. La câinii citopenici nu s-au evidențiat efecte adverse asupra celulelor progenitoare și proliferante din măduva osoasă.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Olanzapina nu prezintă efecte teratogene. La șobolani masculi, sedarea a micșorat performanța reproducerii. Ciclurile estrale au fost afectate la doze de 1,1 mg/kg (de 3 ori mai mari decât doza maximă la om), iar parametrii de reproducere au fost influențați la șobolani ce au primit 3 mg/kg (de 9 ori doza maximă la om). La descendenții șobolanilor tratați cu olanzapină s-au constatat întârzieri ale dezvoltării fetale și reducerea tranzitorie a activității.

Mutagenitate

Olanzapina nu a fost mutagenă sau clastogenă în întreaga gamă de teste standard, ce a inclus teste de mutații bacteriene și teste *in vitro* și *in vivo* la mamifere.

Carcinogenitate

Pe baza rezultatelor studiilor pe șoareci și șobolani, s-a dovedit că olanzapina nu este carcinogenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Pulbere de celuloză
Amidon din porumb - pregelatinizat
Amidon din porumb
Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zalasta 2,5 mg comprimate

Blistere (OPA/Al/PVC, folie de Al): cutie cu 14, 28, 35, 56 sau 70 comprimate.

Zalasta 5 mg comprimate

Blistere (OPA/Al/PVC, folie de Al): cutie cu 14, 28, 35, 56 sau 70 comprimate.

Zalasta 7,5 mg comprimate

Blistere (OPA/Al/PVC, folie de Al): cutie cu 14, 28, 35, 56 sau 70 comprimate.

Zalasta 10 mg comprimate

Blistere (OPA/Al/PVC, folie de Al): cutie cu 7, 14, 28, 35, 56 sau 70 comprimate.

Zalasta 15 mg comprimate

Blistere (OPA/Al/PVC, folie de Al): cutie cu 14, 28, 35, 56 sau 70 comprimate.

Zalasta 20 mg comprimate

Blistere (OPA/Al/PVC, folie de Al): cutie cu 14, 28, 35, 56 sau 70 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Produsele neutilizate și resturile de materiale se vor îndepărta conform legislației în vigoare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zalasta 2,5 mg comprimate

EU/1/07/415/001-005

Zalasta 5 mg comprimate

EU/1/07/415/006-010

Zalasta 7,5 mg comprimate

EU/1/07/415/011-015

Zalasta 10 mg comprimate

EU/1/07/415/016-021

Zalasta 15 mg comprimate

EU/1/07/415/022-026

Zalasta 20 mg comprimate
EU/1/07/415/027-031

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 septembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 5 mg comprimate orodispersabile
Zalasta 7,5 mg comprimate orodispersabile
Zalasta 10 mg comprimate orodispersabile
Zalasta 15 mg comprimate orodispersabile
Zalasta 20 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zalasta 5 mg
Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 5 mg.

Zalasta 7,5 mg
Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 7,5 mg

Zalasta 10 mg
Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 10 mg

Zalasta 15 mg
Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 15 mg

Zalasta 20 mg
Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 20 mg

Excipient cu efect cunoscut:

Zalasta 5 mg
Fiecare comprimat conține aspartam 0,50 mg.

Zalasta 7,5 mg
Fiecare comprimat orodispersabil conține aspartam 0,75 mg

Zalasta 10 mg
Fiecare comprimat orodispersabil conține aspartam 1,00 mg

Zalasta 15 mg
Fiecare comprimat orodispersabil conține aspartam 1,50 mg

Zalasta 20 mg
Fiecare comprimat orodispersabil conține aspartam 2 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Zalasta 5 mg
Comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui.

Zalasta 7,5 mg
Comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui.

Zalasta 10 mg
Comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui.

Zalasta 15 mg

Comprimare rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui.

Zalasta 20 mg

Comprimare rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

Olanzapina este indicată în tratamentul schizofreniei.

Olanzapina este eficientă în menținerea ameliorării clinice în timpul tratamentului de întreținere, la pacienții care au avut un răspuns clinic la tratamentul inițial.

Olanzapina este indicată în tratamentul episoadelor maniacale moderate spre severe.

Olanzapina este indicată în prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburări bipolare, al căror episod maniacal a răspuns la tratamentul cu olanzapină (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Schizofrenie: doza inițială recomandată de olanzapină este de 10 mg/zi.

Episoade maniacale: în monoterapie, doza zilnică inițială este de 15 mg; în terapia asociată, doza zilnică este de 10 mg (vezi pct. 5.1).

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară: Doza inițială recomandată este de 10 mg/zi. Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză. Dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) și dacă starea clinică o impune, se suplimentează medicația, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție.

În cursul tratamentului schizofreniei, episoadelor maniacale și prevenirii recurențelor din tulburările bipolare, doza zilnică poate fi ajustată în funcție de starea clinică individuală, în intervalul 5-20 mg/zi. Creșterea dozei peste cea inițială recomandată este indicată numai după o evaluare clinică adecvată și nu trebuie realizată, în general, la intervale mai mici de 24 ore. Olanzapina se poate administra indiferent de orarul meselor, deoarece absorbția medicamentului nu este afectată de alimente. Întreruperea tratamentului cu olanzapină se face prin reducerea gradată a dozei.

Comprimatul orodispersabil de Zalasta trebuie introdus în cavitatea bucală, unde se dispersează rapid în salivă, astfel încât poate fi înghițit cu ușurință. Îndepărtarea intactă din gură a unui comprimat orodispersabil este dificilă. Deoarece comprimatele orodispersabile sunt fragile, ele trebuie administrate imediat după deschiderea blisterului. Alternativ, ele pot fi dispersate într-un pahar plin cu apă imediat înainte de administrare.

Comprimatul orodispersabil de olanzapină este bioechivalent cu comprimatele filmate de olanzapină, având viteză și grad de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile au aceleași concentrații și aceeași frecvență de administrare ca și comprimatele filmate de olanzapină. Comprimatele orodispersabile de olanzapină pot fi utilizate ca alternativă la comprimatele filmate de olanzapină.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este indicată folosirea de rutină a unei doze inițiale scăzute (5 mg/zi), dar aceasta trebuie luată în considerare la pacienții în vârstă de 65 de ani sau mai mult, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct 4.4).

Afecțiuni renale și/sau hepatice

La acești pacienți trebuie luată în considerare o doză inițială scăzută (5 mg). În caz de insuficiență hepatică moderată (ciroză clasa Child–Pugh A sau B), doza inițială va fi de 5 mg și poate fi crescută cu precauție.

Fumatori

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dintre doze să fie modificate de rutină la nefumători în comparație cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare o creștere a dozei de olanzapină (vezi pct. 4.5).

În cazul prezenței mai multor factori ce pot determina metabolizarea mai lentă a medicamentului (sex feminin, vârstă înaintată, nefumător), se va lua în considerare scăderea dozei inițiale. În funcție de necesitățile terapeutice, creșterea dozelor se va face cu prudență (vezi cap 4.5 și 5.2.).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei la copii și adolescenți sub 18 ani din cauza lipsei informațiilor referitoare la siguranță și eficacitate. În studiile clinice de scurtă durată la pacienți adolescenți s-a raportat o magnitudine mai mare a creșterii în greutate, a alterărilor lipidelor și prolactinei față de studiile la pacienți adulți (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu risc cunoscut de glaucom cu unghi închis.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, ameliorarea stării clinice a pacientului poate să necesite câteva zile până la câteva săptămâni. Pe durata acestei perioade, pacienții trebuie monitorizați atent.

Psihoza asociată demenței și/sau alte tulburări de comportament

Olanzapina nu este recomandată la pacienți cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament, deoarece determină creșterea mortalității și a riscului de accident vascular cerebral. În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni) la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani) cu psihoze și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a înregistrat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența crescută a deceselor nu a fost asociată cu doza de olanzapină administrată (doza medie zilnică 4,4 mg) sau cu durata tratamentului. Factorii de risc care pot predispuce această grupă de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta > 65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia de aspirație sau cu altă etiologie) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate acestea, independent de factorii de risc enumerați, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

În aceleași studii s-au raportat evenimente adverse cerebrovasculare (EACV, de exemplu accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor) inclusiv decese. S-a înregistrat o creștere de 3 ori a EACV la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (1,3%, respectiv 0,4%). Toți pacienții tratați cu olanzapină sau la care s-a administrat placebo și care au prezentat evenimente adverse cerebrovasculare aveau factori de risc pre-existenți. Vârsta > 75 ani și

demența de tip vascular/mixtă au fost identificați ca factori de risc asociați tratamentului cu olanzapină pentru apariția EACV. În aceste studii clinice nu s-a stabilit eficacitatea olanzapinei.

Boala Parkinson

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei în tratamentul psihozei asociate cu agoniștii dopaminergici la pacienții cu boala Parkinson. În studiile clinice, s-a raportat foarte frecvent și mai frecvent decât cu placebo agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor (vezi și 4.8 Reacții adverse), iar olanzapina nu a fost mai eficientă decât placebo în tratamentul simptomelor psihotice. În aceste studii clinice, inițial a fost necesar ca pacienții să fie stabili la cea mai mică doză eficientă de medicație antiparkinsoniană (agonist dopaminergic) și să rămână cu aceleași medicații și doze de antiparkinsoniene pe întreaga durată a studiului. S-a inițiat administrarea de olanzapină cu o doză de 2,5 mg/zi care a fost crescută treptat până la maxim 15 mg/zi, în funcție de aprecierea investigatorului.

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

SNM este o afecțiune care pune viața în pericol, asociată cu medicația antipsihotică. Cazuri rare raportate ca SNM au fost, de asemenea, asociate cu tratamentul cu olanzapină. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea stării mintale și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații tensionale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea creatinfosfokinazei, mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. Dacă bolnavul dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, toate medicamentele antipsihotice, inclusiv olanzapina, trebuie întrerupte.

Hiperglicemie și diabet zaharat

Rar s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat preexistent, asociate mai puțin frecvent cu cetoacidoza sau coma, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, creșterea greutateii corporale anterior tratamentului poate reprezenta un factor predispozant. Se recomandă o monitorizare clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu determinarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi anual. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv Zalasta, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (ca de exemplu polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat de exemplu la inițierea tratamentului, la 4, 8 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Alterări ale profilului lipidic

În studiile clinice placebo-controlate, la pacienții în tratament cu olanzapină au apărut modificări ale lipidemiei (vezi pct. 4.8). Alterările lipidelor trebuie să fie controlate după cum este indicat din punct de vedere clinic, în special la pacienții cu dislipidemii precum și la pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor lipidice. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv Zalasta, trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatice a lipidelor în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi la fiecare 5 ani.

Activitate anticolinergică

Cu toate că olanzapina a demonstrat activitate anticolinergică *in vitro*, experiența din studiile clinice a evidențiat o frecvență mică a evenimentelor legate de această acțiune. Cu toate acestea, deoarece experiența clinică cu olanzapină la pacienții cu boli asociate este limitată, se recomandă prudență în prescrierea medicamentului la pacienții cu hipertrofie de prostată, ileus paralytic și afecțiuni înrudite.

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice ALAT și ASAT, în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori ale ALAT și/sau ASAT crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni preexistente care se asociază cu o

rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin coleastăz sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie, la pacienții cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinate de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative. În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat s-a raportat frecvent neutropenie (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

În cazul în care administrarea olanzapinei se întrerupe brusc, s-au raportat rar ($\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$) simptome acute, cum ar fi transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață sau vărsături. La întreruperea tratamentului cu olanzapină, se recomandă reducerea gradată a dozei.

Intervalul QT

În studiile clinice, la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo prelungirea semnificativă clinic a intervalului QTc (corecția tip Fridericia a intervalului QT [QTcF] ≥ 500 milisecunde [msec] în orice moment post-evaluare inițială la pacienții cu valori inițiale ale QTcF < 500 msec) a fost mai puțin frecventă (0,1% până la 1%), fără diferențe semnificative asupra evenimentelor cardiace asociate. Cu toate acestea, este necesară prudență când olanzapina se prescrie în asociere cu medicamente cunoscute ca prelungind intervalul QTc, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital, cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie sau hipomagneziemie.

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 0,1\%$ și $< 1\%$). Nu s-a stabilit o relație causală între apariția tromboembolismului venos și tratamentul cu olanzapină. Cu toate acestea, deoarece pacienții cu schizofrenie prezintă adesea factori de risc pentru tromboembolism venos, toți factorii de risc de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Activitatea generală asupra SNC

Ca urmare a efectelor olanzapinei în primul rând asupra sistemului nervos central (SNC), este necesară prudență atunci când aceasta se administrează în asociere cu alte medicamente cu acțiune centrală și cu alcoolul etilic. Deoarece prezintă antagonism dopaminergic *in vitro*, olanzapina poate să acționeze antagonist față de efectele agoniștilor dopaminergici direcți și indirecti.

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant. La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat mai puțin frecvent apariția convulsiilor. În majoritatea acestor cazuri s-au raportat antecedente convulsive sau factori de risc pentru convulsii.

Diskinezie tardivă

În studiile comparative cu durată de un an sau mai puțin, olanzapina s-a asociat cu o frecvență mai mică, semnificativă statistic, a diskineziei iatrogene. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient tratat cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea medicamentului. Simptomele se pot accentua în timp sau apar chiar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială posturală

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rareori hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții în vârstă peste 65 ani.

Moarte subită de etiologie cardiacă

În rapoarte de după punerea pe piață cu olanzapină, evenimentul moarte subită de etiologie cardiacă a fost raportat la pacienții cu olanzapină. Într-un studiu observațional de tip cohortă, retrospectiv, riscul estimat de moarte subită de etiologie cardiacă la pacienții tratați cu olanzapină a fost aproximativ dublu față de cel al pacienților care nu utilizau antipsihotice. În acest studiu, riscul asociat olanzapinei a fost comparabil cu riscul asociat altor antipsihotice atipice care au fost incluse într-o analiză globală.

Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru a fi utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților. Studii efectuate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creștere în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale valorilor concentrației de prolactină. (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Aspartam

Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Aceasta poate fi dăunătoare pentru pacienții cu fenilcetonurie (FCU).

Acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu fenilcetonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Interacțiuni potențiale ce afectează olanzapina

Deoarece olanzapina este metabolizată de CYP1A2, substanțele cu acțiune specifică inductoare sau inhibitoare a acestei izoenzime pot afecta farmacocinetica olanzapinei.

Inducția CYP1A2

Metabolismul olanzapinei poate fi indus de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate reduce concentrațiile olanzapinei. Nu s-a observat decât creșterea ușoară-moderată a clearance-ului olanzapinei. Consecințele clinice sunt, probabil, limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, se poate lua în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

Inhibiția CYP1A2

Se știe că fluvoxamina, inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolismul olanzapinei. Creșterea medie a C_{max} a olanzapinei după administrarea fluvoxaminei a fost de 54% la femeile nefumătoare și de 77% la bărbații nefumători. Creșterea medie a ariei de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) a olanzapinei a fost de 52%, respectiv 108%. La pacienții care folosesc fluvoxamina sau orice alți inhibitori ai CYP1A2, cum ar fi ciprofloxacina, se recomandă doze inițiale mai mici de olanzapină. La instituirea unui tratament cu un inhibitor CYP1A2 se recomandă scăderea dozei de olanzapină.

Reducerea biodisponibilității

Carbunele activat reduce biodisponibilitatea olanzapinei, administrată oral, cu 50 până la 60%, de aceea trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte sau după olanzapină.

S-a constatat că fluoxetina (un inhibitor al CYP2D6), dozele unice de antiacide (aluminu, magneziu) sau cimetidina nu afectează semnificativ farmacocinetica olanzapinei.

Potențialul olanzapinei de a afecta alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agonștilor direcți sau indirecți ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzime CYP450 (de ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De aceea, nu apar interacțiuni particulare, fapt verificat prin studiile *in vivo*, în care nu s-a constatat inhibarea metabolismului următoarelor substanțe active: antidepressivele triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) sau diazepamul (CYP3A4 și 2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni la co-administrarea cu litiu sau biperiden.

Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor plasmatice ale valproatului nu a indicat necesitatea unei ajustări a dozei de valproat, după introducerea concomitentă a olanzapinei.

Activitatea generală a SNC

Este necesară prudență la pacienții care consumă băuturi alcoolice sau sunt în tratament cu medicamente care pot determina deprimarea activității sistemului nervos central și.

Utilizarea concomitentă a olanzapinei cu medicamente antiparkinsoniene la pacienți boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QTc

Este necesară prudență dacă olanzapina se administrează concomitent cu medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii cu control adecvate și la femeile gravide. Pacientele vor anunța medicul în cazul apariției sarcinii sau intenției unei sarcini în timpul tratamentului cu olanzapină. Datorită experienței limitate la om, olanzapina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, decât dacă beneficiul matern justifică riscul fetal potențial.

Copiii nou-născuți expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv olanzapină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Într-un studiu cu mame sănătoase care alăptau, olanzapina a fost excretată în laptele matern. Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la concentrația de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină maternă (mg/kg). În timpul tratamentului cu olanzapină nu se recomandă alăptarea.

Fertilitatea

Nu sunt cunoscute efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3 pentru date preclinice).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există studii asupra efectelor medicamentului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Datorită faptului că olanzapina poate produce somnolență și amețelă, se recomandă precauție la operarea utilajelor, inclusiv condusul vehiculelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adulți

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (observate la $\geq 1\%$ dintre pacienți) în studii clinice asociate cu utilizarea olanzapinei au fost somnolența, creșterea în greutate, eozinofilia, creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozuria, creșterea apetitului alimentar, amețelile, acatizia, parkinsonismul, leucopenia, neutropenia (vezi pct. 4.4), diskinezia, hipotensiunea arterială ortostatică, efectele anticolinergice, creșterile tranzitorii asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4), erupția cutanată tranzitorie, astenia, fatigabilitatea, febra, artralgia, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil

transferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută și edemele.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse și modificările investigațiilor de laborator observate în timpul studiilor clinice și în urma raportărilor spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența evenimentelor enumerate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				
	Eozinofilie Leucopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Trombocitopenie ¹¹	
Tulburări ale sistemului imunitar				
		Hipersensibilitate ¹¹		
Tulburări metabolice și de nutriție				
Creștere în greutate ¹	Valori crescute ale colesterolului ^{2,3} Valori crescute ale glucozei ⁴ Valori crescute ale trigliceridelor ^{2,5} Glucozurie Apetit alimentar crescut	Apariția sau exacerbarea diabetului zaharat asociat ocazional cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) ¹¹	Hipotermie ¹²	
Tulburări ale sistemului nervos				
Somnolență	Amețeli Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶ Diskinezie ⁶	Convulsii în majoritatea cazurilor în care s-a raportat un risc de convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹ Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² Simptomatologie dată de întreruperea tratamentului ¹²	
Tulburări cardiace				
		Bradycardie Prelungirea intervalului QT _c (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4)	

Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială ortostatică ¹⁰		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct.4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
		Epistaxis ⁹		
Tulburări gastro-intestinale				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală ⁹ Hipersecreție salivară ¹¹	Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor aminotransferazelor hepatice (ALAT, ASAT), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin coleastăz sau prin mecanism mixt) ¹¹	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilitate Alopecie		Reacție iatrogenă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
	Artralgie ⁹		Rabdomioliză ¹¹	
Tulburări renale și ale căilor urinare				
		Incontinență urinară, retenție urinară Inițierea ezitantă a micțiunii ¹¹		
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				
				Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct.4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului				
	Disfuncție erectilă la bărbați, scăderea	Amenoree, mărirea în volum a sânilor, galactoree la femei. Ginecomastie/mărire	Priapism ¹²	

	libidoului la bărbați și femei	ea în volum a sânilor la bărbați		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră ¹⁰			
Investigații diagnostice				
Concentrații plasmatică crescute ale prolactinei ⁸	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatin fosfokinazei ¹¹ Creșterea Gamma glutamiltransferrazei ¹⁰ Creșterea acidului uric ¹⁰	Creșterea valorilor bilirubinei totale		

¹Creșterea semnificativă în greutate a fost observată indiferent de valorile inițiale ale Indicilor de masă corporală (IMC). În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 47 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (22,2%), creșterea în greutate $\geq 15\%$ a fost frecventă (4,2%) iar creșterea în greutate $\geq 25\%$ a fost mai puțin frecventă (0,8%). La pacienții cu expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni), creșterile în greutate $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ și $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială au fost foarte frecvente (64,4%, 31,7% și respectiv 12,3%).

²Creșterile medii ale concentrațiilor plasmatică lipidelor în condiții de repaus alimentar (colesterol total, colesterol LDL și trigliceride) au fost mai mari la pacienții ce nu au prezentat modificări inițiale ale lipidelor.

³Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 5,17$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 6,2$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 6,2$ mmol/l) au fost frecvente.

⁴Observată pentru valori inițiale normale ale glicemiei în condiții de repaus alimentar ($< 5,56$ mmol/l) care au atins valori crescute (≥ 7 mmol/l). Modificările glicemiei inițiale de la valori la limită ($\geq 5,56 - > 7$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute (≥ 7 mmol/l) au fost foarte frecvente.

⁵Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,69$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 2,26$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

⁶În studii clinice, incidența parkinsonismului și distoniei la pacienții tratați cu olanzapină a fost mai mare numeric, dar nu a fost semnificativ statistic diferită față de placebo. Pacienții tratați cu olanzapină au prezentat o incidență mai mică a parkinsonismului, acatisiei și distoniei comparativ cu pacienții tratați cu doze progresive de haloperidol. În absența unor informații detaliate privind antecedente individuale preexistente de tulburări motorii extrapiramidale acute și tardive, în prezent nu se poate concluziona că olanzapina produce mai puțin diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

⁷Simptome acute precum transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață și vărsături au fost raportate

atunci când olanzapina a fost întreruptă brusc.

⁸ În studii clinice cu durata de până la 12 săptămâni, concentrațiile plasmatiche ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină și care aveau valori inițiale normale ale prolactinei. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost în general ușoare și au rămas sub dublul valorii maxime a intervalului de valori normale.

⁹Eveniment advers identificat în studiile clinice în Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹⁰Conform evaluării valorilor măsurate în studiile clinice din Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹¹Eveniment advers identificat într-o raportare spontană, de după punerea pe piață, cu frecvența determinată utilizând Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹²Eveniment advers identificat într-o raportare spontană, de după punerea pe piață, cu frecvența estimată la limita superioară a intervalului de încredere de 95% utilizând Baza de Date Integrată de Olanzapină.

Expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni)

Proporția pacienților care au înregistrat modificări nedorite, semnificative clinic ale creșterii în greutate, glicemiei, raportului colesterol total/LDL/HDL sau trigliceridelor, a crescut de-a lungul timpului. La pacienții adulți care au încheiat o perioadă de tratament de 9-12 luni, rata de creștere a valorilor medii ale glicemiei s-a încetinit după aproximativ 6 luni.

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

În studiile clinice la pacienți vârstnici cu demență, tratamentul cu olanzapină comparativ cu placebo s-a asociat cu o incidență crescută a deceselor și a evenimentelor adverse cerebrovasculare (vezi și pct. 4.4). Reacțiile adverse foarte frecvente asociate cu utilizarea olanzapinei la acest grup de pacienți au fost tulburările de mers și căderile. Frecvent s-au observat pneumonie, creșterea temperaturii corpului, letargie, eritem, halucinații vizuale și incontinență urinară.

În studiile clinice la pacienții cu psihoză indusă medicamentos (agonist dopaminergic) asociată cu boala Parkinson, s-au raportat foarte frecvent și mai frecvent decât după administrarea de placebo agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor.

Într-un studiu clinic la pacienți cu manie bipolară, terapia asociată cu valproat și olanzapină a dus la o incidență de 4,1% a neutropeniei; un factor potențial care a contribuit la aceasta este concentrația plasmatică crescută a valproatului. Olanzapina administrată cu litiu sau valproat a dus la creșterea frecvenței (> 10%) tremorului, xerostomiei, creșterii apetitului alimentar și creșterii în greutate. De asemenea, s-au raportat frecvent (1% până la 10%) tulburări de vorbire. În timpul tratamentului cu olanzapină în asociere cu litiu sau divalproex, în faza tratamentului acut (până la 6 săptămâni) la 17,4% dintre pacienți s-a produs o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de valoarea inițială. Tratamentul îndelungat cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară s-a asociat la 39,9% dintre pacienți cu o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de momentul inițierii tratamentului.

Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Chiar dacă nu s-au efectuat studii clinice menite să compare adolescenții cu adulții, informațiile din studiile clinice la adolescenți au fost comparate cu cele la populația adultă.

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de cei adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă din punct de vedere clinic pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de adulții ce au avut expuneri comparabile. Amploarea creșterii în greutate și proporția pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni) decât în cazul expunerilor de

scurtă durată.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența evenimentelor enumerate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$).

Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente:</i> Creștere în greutate ¹³ , creștere a concentrației trigliceridelor ¹⁴ , creșterea apetitului alimentar crescut. <i>Frecvente:</i> Creșterea colesterolemiei ¹⁵ .
Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente:</i> Sedare (incluzând hipersomnie, letargie, sedare, somnolență).
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> Xerostomie.
Tulburări hepatobiliare <i>Foarte frecvente:</i> Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT/ASAT, vezi pct. 4.4).
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente:</i> Scăderea bilirubinei totale, creștere a GGT, valori plasmatică crescute ale prolactinei ¹⁶ .

¹³În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea $\geq 15\%$ față de masa corporală inițială a fost frecventă (7,1%), iar creșterea $\geq 25\%$ a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au câștigat în greutate $\geq 7\%$, 55,3% au câștigat $\geq 15\%$ și 29,1% au câștigat în greutate $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială.

¹⁴Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,016$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁵Observată frecvent pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 4,39$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁶Concentrații plasmatică crescute ale prolactinei au fost raportate la 47,4% dintre pacienții adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozare

Semne și simptome

Simptomele de supradozare foarte frecvente (incidența $> 10\%$) includ tahicardie, agitație/agresivitate, disartrie, diferite simptome extrapiramidale și nivel de conștiență redus, de la sedare până la comă.

Alte manifestări semnificative de supradozare sunt delirul, convulsiile, coma, posibil sindrom neuroleptic malign, deprimarea respiratorie, aspirația traheobronșică, hipertensiunea sau hipotensiunea arterială, aritmiile cardiace ($< 2\%$ din cazurile de supradozare) și stop cardiorespirator. S-au raportat cazuri letale în urma unui supradozaj acut de numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradozaj acut de aproximativ 2 g de olanzapină administrată oral.

Tratament

Nu exista un antidot specific pentru olanzapină. Nu se recomandă inducerea vărsăturilor. Se pot lua măsurile standard de tratament al intoxicației acute (de ex. lavajul gastric, administrarea de carbune activat). Administrarea concomitentă a cărbunelui activat reduce biodisponibilitatea orală a olanzapinei cu 50-60%.

În funcție de starea clinică, se va institui tratament simptomatic și monitorizarea funcțiilor vitale, inclusiv tratamentul hipotensiunii arteriale și al colapsului circulator și susținerea funcției respiratorii. Nu se vor utiliza epinefrina, dopamina sau alte simpatomimetice beta-agoniste, deoarece beta-stimularea poate agrava hipotensiunea. Este necesară monitorizarea cardiovasculară, pentru depistarea unor posibile aritmii. Supravegherea și monitorizarea medicală atentă trebuie continuate până la recuperarea pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, diazepine, oxazepine, thiazepine și oxepine, cod ATC: N05A H03.

Efecte farmacodinamice

Olanzapina este un agent antipsihotic, antimaniacal și stabilizator al dispoziției cu profil farmacologic larg, ce include mai multe sisteme de receptori.

În studiile preclinice, olanzapina a demonstrat afinitate față de unii receptori ($K_i < 100$ nM) pentru serotonină 5 HT_{2A/2C}; 5 HT₃, 5 HT₆; pentru dopamină D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptorii colinergici muscarinici M₁-M₅; pentru receptorii α_1 adrenergici; pentru receptorii histaminergici H₁. Studiile cu privire la comportamentul animalelor efectuate cu olanzapină la animale au evidențiat că aceasta prezintă antagonism 5 HT serotoninergic, dopaminergic și colinergic, în concordanță cu profilul legării de receptori. Pe modele *in vitro* olanzapina a demonstrat o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5 HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5 HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, acțiune slabă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care indică reacții adverse motorii. Spre deosebire de anumite alte antipsihotice, olanzapina determină un răspuns crescut într-un test „anxiolitic”.

Studii de tomografie cu emisie de pozitroni (TEP) la voluntari sănătoși au evidențiat, pentru o doză orală unică (10 mg) de olanzapină, un grad de ocupare a receptorilor 5 HT_{2A} mai mare decât a celor dopaminici D₂. În plus, un studiu de tomografie computerizată cu emisie de fotoni (SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography) la pacienți cu schizofrenie a evidențiat că pacienții care prezintă răspuns la olanzapină au un grad de ocupare a receptorilor D₂ striatali mai mic decât cei care prezintă răspuns la anumite alte antipsihotice și la risperidonă, dar comparabil cu cei care au răspuns la clozapină.

Eficacitate și siguranță clinică

În cele două studii placebo controlate, precum și în două dintre cele trei studii comparative, efectuate la peste 2900 de pacienți cu schizofrenie, cu simptome pozitive și negative, olanzapina a determinat ameliorări superioare, semnificativ statistic, atât pentru simptomele negative, cât și pentru cele pozitive.

Într-un studiu al schizofreniei și al tulburărilor asociate, multinațional, dublu-orb, comparativ, la care au participat 1.481 pacienți cu grade variate de simptome depresive asociate (media bazală de 16,6 pe Scala de Evaluare a Depresiei Montgomery-Asberg), o analiză prospectivă secundară a modificărilor

simptomelor inițiale până la sfârșitul tratamentului, a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic ($p=0.001$) mai bună cu olanzapină (-6.0) decât haloperidol (-3.1).

La pacienții cu episod maniacal sau mixt din tulburările bipolare, olanzapina a demonstrat eficacitate superioară față de placebo și față de valproatul semisodic (divalproex) în privința reducerii simptomelor maniacale, după 3 săptămâni de tratament. Olanzapina a demonstrat, de asemenea, o eficacitate comparabilă cu haloperidolul în ceea ce privește proporția pacienților cu remisiune simptomatică a maniei și a depresiei după 6 și 12 săptămâni de tratament. Într-un studiu de terapie combinată cu pacienți tratați cu litium sau valproat, timp de minimum 2 săptămâni, asocierea olanzapinei 10 mg (în tratament combinat cu litium sau valproat) a dus, după 6 săptămâni de tratament, la o reducere mai mare a simptomelor maniacale, decât în cazul monoterapiei cu litium sau cu valproat.

Într-un studiu de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale de 12 luni la pacienți în remisie pe tratament cu olanzapină și care au fost apoi randomizați pe olanzapină sau placebo, olanzapina a demonstrat o superioritate semnificativă statistic față de placebo pe parametrul principal - recurența tulburării bipolare. Olanzapina a demonstrat de asemenea un avantaj semnificativ statistic față de placebo în prevenirea recurențelor episoadelor maniacale sau depresive.

Într-un al doilea studiu de 12 luni de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale la pacienți aflați în remisie pe tratament cu o asociere de olanzapină și litium, și care au fost apoi randomizați pe olanzapină sau litium în monoterapie, olanzapina nu a fost inferioară statistic litiului, pe parametrul principal - recurența tulburării bipolare (olanzapina 30,0%, litium 38,3%; $p=0,055$)

Într-un studiu de tratament combinat, de 18 luni, în episoade maniacale sau mixte la pacienți stabiliți cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (litium sau valproat), tratamentul combinat de lungă durată cu olanzapină și litium sau valproat nu a fost superior, semnificativ statistic, monoterapiei cu litium sau valproat în amânarea recurenței bipolare, definită conform criteriilor diagnostice.

Copii și adolescenți

Datele de eficacitate controlate la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) sunt limitate la studii de scurtă durată cu olanzapină administrată oral în tratamentul schizofreniei (6 săptămâni) și al maniei asociate tulburării bipolare I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina administrată oral a fost utilizată într-un interval de doze variabil începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg/zi. În timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Amplitudinea modificărilor valorilor colesterolului total în condiții de repaus alimentar, a colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța în administrare de lungă durată (vezi pct. 4.4 și 4.8). Informația privind siguranța administrării de lungă durată este limitată, în primul rând, la date necontrolate din studiu clinic deschis.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatul orodispersabil de olanzapină este bioechivalent cu comprimatele filmate de olanzapină, având viteză și grad de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile de olanzapină pot fi utilizate ca alternativă la comprimatele filmate de olanzapină.

Absorbție

Olanzapina se absoarbe bine după administrarea orală, atingând concentrația plasmatică maximă după 5-8 ore. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea orală absolută în comparație cu administrarea intravenoasă nu a fost determinată.

Distribuție

Legarea olanzapinei de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 93% în intervalul concentrațiilor cuprinse între aproximativ 7 ng/ml până la 1000ng/ml. Olanzapina se leagă în principal de albumină și α_1 -glicoproteina acidă.

Metabolizare

Olanzapina se metabolizează în ficat, prin conjugare și oxidare. Metabolitul principal circulant este derivatul 10-N-glucuronid, ce nu trece bariera hematoencefalică. Citocromii P450-CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-dimetil și 2-hidroximetil care, în studii pe animale, au manifestat o activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina netransformată.

Eliminare

La voluntarii sănătoși, după administrarea orală, timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică al olanzapinei a variat în funcție de vârstă și de sex.

La vârstnicii (65 de ani și peste) sănătoși, în comparație cu subiecții mai tineri, timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică a fost mai lung (51,8 ore față de 33,8 ore), iar clearance-ul a fost mai mic (17,5 l/oră față de 18,2 l/oră). Variabilitatea farmacocinetică observată la vârstnici se încadrează în plaja de variație pentru non-vârstnici. La 44 de pacienți cu schizofrenie în vârstă de peste 65 de ani, dozele între 5 și 20 mg/zi nu au produs un profil deosebit al reacțiilor adverse.

La subiecții de sex feminin, în comparație cu cei de sex masculin, timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică a fost ceva mai lung (36,7 ore față de 32,3 ore), iar clearance-ul a fost mai mic (18,9 l/oră față de 27,3 l/oră). Totuși, olanzapina (5–20 mg/zi) a demonstrat un profil de siguranță asemănător la femei (n=467) și la bărbați (n=869).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) față de subiecții sănătoși, nu au existat diferențe semnificative privind timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică (37,7 ore față de 32,4 ore) sau clearance-ul medicamentului (21,2 l/oră față de 25 l/oră). Un studiu de bilanț al masei a arătat că aproximativ 57% din olanzapina marcată radioactiv a apărut în urina, în principal sub formă metabolizată.

Insuficiență hepatică

Un studiu restrâns efectuat la 6 pacienți cu disfuncție hepatică semnificativă clinic (ciroză clasa Childs Pugh A (n = 5) și B (n = 1)) a demonstrat un efect minim asupra farmacocineticii unei doze de olanzapină administrată oral (2,5 – 7,5 mg doză unică): subiecții cu disfuncție hepatică ușoară sau moderată au prezentat un clearance sistemic ușor accelerat și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare moderat crescut față de subiecții fără disfuncție hepatică (n = 3). Au fost mai mulți subiecți fumători printre pacienții cu ciroză (4/6; 67 %), decât printre cei fără disfuncție hepatică (0/3; 0 %).

Fumatul

La subiecții nefumători, în comparație cu cei fumători (barbați și femei), timpul mediu de înjumătățire-eliminare plasmatică a fost prelungit (38,6 ore față de 30,4 ore) și clearance-ul a fost redus (18,6 l/oră față de 27,7 l/oră).

Clearance-ul plasmatic al olanzapinei este mai mic la subiecții vârstnici față de cei tineri, la femei față de bărbați și la nefumători față de fumători. Totuși, importanța vârstei, sexului sau fumatului asupra clearance-ului și timpului de înjumătățire este mic, în comparație cu variabilitatea individuală generală.

Intr-un studiu pe subiecți caucazieni, japonezi și chinezi, nu au existat diferențe ale parametrilor farmacocinetici între cele trei populații.

Copii și adolescenți

Adolescenți (vârsta între 13 și 17 ani): Farmacocinetica olanzapinei este similară la adolescenți și adulți. În studiile clinice, expunerea medie la olanzapină a fost cu aproximativ 27% mai mare la adolescenți. Diferențele demografice dintre adolescenți și adulți includ o greutate corporală medie mai mică și faptul că mai puțini adolescenți erau fumători. Este posibil ca asemenea factori să contribuie la o expunere medie mai mare observată în rândul adolescenților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută la doză unică

Semnele de toxicitate orală la rozătoare au fost cele caracteristice pentru compușii neuroleptici potenți: scăderea activității, comă, tremor, convulsii clonice, salivă și pierdere în greutate. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoareci) și 175 mg/kg (șobolani). Câinii au tolerat doze orale unice de până la 100 mg/kg fără mortalitate. Semnele clinice au inclus sedare, ataxie, tremor, puls rapid, respirație dificilă, mioză și anorexie. La maimuțe, dozele orale unice de până la 100 mg/kg au provocat o stare de prostrație și, la doze mai mari, semiconștiența.

Toxicitate la doze repetate

În studii cu durată de până la trei luni pe șoareci și de până la un an pe șobolani și câini, efectele predominante au fost deprimarea SNC, efecte anticolinergice și tulburări hematologice periferice. Față de deprimarea SNC s-a dezvoltat toleranță. La doze mari, parametrii de creștere au fost scăzuți. La șobolani, efectele reversibile concordante cu creșterea prolactinei au inclus reducerea greutateii ovarelor și a uterului și modificări morfologice ale epiteliului vaginal și ale glandei mamare.

Toxicitatea hematologică

La fiecare specie s-au constatat efecte hematologice, inclusiv reduceri dependente de doză ale leucocitelor circulante la șoareci și reduceri nespecifice ale leucocitelor circulante la șobolani; totuși, nu s-au evidențiat fenomene de citotoxicitate la nivelul măduvei hematopoietice. La câțiva câini tratați cu 8 sau 10 mg/kg pe zi (expunere totală la olanzapină – ASC - de 12-15 ori mai mare decât doza de 12 mg/zi administrată la om) a apărut fenomene reversibile de neutropenie, trombocitopenie sau anemie. La câinii citopenici nu s-au evidențiat efecte adverse asupra celulelor progenitoare și proliferante din măduva osoasă.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Olanzapina nu prezintă efecte teratogene. La șobolani masculi, sedarea a micșorat performanța reproducerii. Ciclurile estrale au fost afectate la doze de 1,1 mg/kg (de 3 ori mai mari decât doza maximă la om), iar parametrii de reproducere au fost influențați la șobolani ce au primit 3 mg/kg (de 9 ori doza maximă la om). La descendenții șobolanilor tratați cu olanzapină s-au constatat întârzieri ale dezvoltării fetale și reducerea tranzitorie a activității.

Mutagenitate

Olanzapina nu a fost mutagenă sau clastogenă în întreaga gamă de teste standard, ce a inclus teste de mutații bacteriene și teste *in vitro* și *in vivo* la mamifere.

Carcinogenitate

Pe baza rezultatelor studiilor pe șoareci și șobolani, s-a dovedit că olanzapina nu este carcinogenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Hidroxipropilceluloză
Aspartam
Silicat de calciu
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zalasta comprimate orodispersabile este disponibilă în cutii cu blistere (Al/OPA/Al/PVC) cu 14, 28, 35, 56 sau 70 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Produsele neutilizate și resturile de materiale se vor îndepărta conform legislației în vigoare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zalasta 5 mg comprimate orodispersabile
EU/1/07/415/032-036

Zalasta 7,5 mg comprimate orodispersabile
EU/1/07/415/037-041

Zalasta 10 mg comprimate orodispersabile
EU/1/07/415/042-046

Zalasta 15 mg comprimate orodispersabile
EU/1/07/415/047-051

Zalasta 20 mg comprimate orodispersabile
EU/1/07/415/052-056

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 septembrie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Polonia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germania

Prospectul cu instrucțiuni din ambalajul secundar al medicamentului va menționa numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea de RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt definite în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii Europene (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE, cu completările ulterioare, și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 2,5 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 2,5 mg comprimate
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat conține 2,5 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat

14 comprimate
28 comprimate
35 comprimate
56 comprimate
70 comprimate

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. TERMEN DE VALABILITATE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMARUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

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

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

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

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN ALFABETUL BRAILLE

Zalasta 2,5 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 2,5 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 2,5 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 5 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 5 mg comprimate
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat conține 5 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat

14 comprimate
28 comprimate
35 comprimate
56 comprimate
70 comprimate

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. TERMEN DE VALABILITATE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMARUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

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

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

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

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN ALFABETUL BRAILLE

Zalasta 5 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 5 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 5 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 7,5 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 7,5 mg comprimate
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat conține 7,5 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat

14 comprimate
28 comprimate
35 comprimate
56 comprimate
70 comprimate

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. TERMEN DE VALABILITATE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMARUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

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

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

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

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN ALFABETUL BRAILLE

Zalasta 7,5 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 7,5 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 7,5 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN**CUTIA DE ZALASTA 10 mg COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zalasta 10 mg comprimate
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat conține 10 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat

7 comprimate
14 comprimate
28 comprimate
35 comprimate
56 comprimate
70 comprimate

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE**8. TERMEN DE VALABILITATE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMARUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN ALFABETUL BRAILLE

Zalasta 10 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 10 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 10 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 15 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 15 mg comprimate
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat conține 15 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat

14 comprimate
28 comprimate
35 comprimate
56 comprimate
70 comprimate

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. TERMEN DE VALABILITATE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMARUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

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

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

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

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN ALFABETUL BRAILLE

Zalasta 15 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 15 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 15 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 20 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 20 mg comprimate
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat conține 20 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat

14 comprimate
28 comprimate
35 comprimate
56 comprimate
70 comprimate

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. TERMEN DE VALABILITATE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMARUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

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

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

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

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN ALFABETUL BRAILLE

Zalasta 20 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 20 mg COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 20 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 5 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 5 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține 5 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat orodispersabil

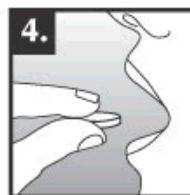
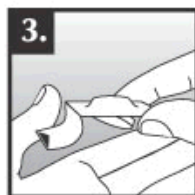
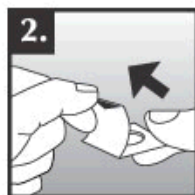
14 comprimate orodispersabile
28 comprimate orodispersabile
35 comprimate orodispersabile
56 comprimate orodispersabile
70 comprimate orodispersabile

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimate se pot rupe.

1. Apucați blisterul de margini și detașați o secțiune, prin îndoire ușoară, de-a lungul perforațiilor blisterului.
2. Desprindeți marginea foliei protectoare și îndepărtați complet folia.
3. Lasați comprimatul să cadă în palmă.
4. Puneți comprimatul pe limbă imediat după scoaterea din ambalaj.



Înghițiți comprimatul cu sau fără apă.

Comprimatul poate fi pus într-un pahar sau cană plină cu apă, care se va bea imediat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

EU/1/07/415/032 (14 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/033 (28 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/034 (35 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/035 (56 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/036 (70 comprimate orodispersabile)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zalasta 5 mg comprimate orodispersabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 5 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 5 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1. Detașați.
2. Desprindeți.

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 7,5 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 7,5 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține 7,5 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat orodispersabil

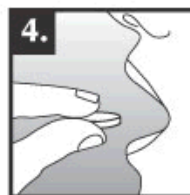
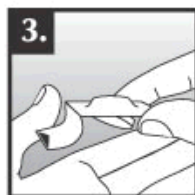
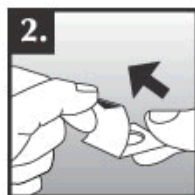
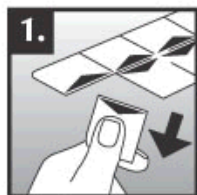
14 comprimate orodispersabile
28 comprimate orodispersabile
35 comprimate orodispersabile
56 comprimate orodispersabile
70 comprimate orodispersabile

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimate se pot rupe.

1. Apucați blisterul de margini și detașați o secțiune, prin îndoire ușoară, de-a lungul perforațiilor blisterului.
2. Desprindeți marginea foliei protectoare și îndepărtați complet folia.
3. Lasați comprimatul să cadă în palmă.
4. Puneți comprimatul pe limbă imediat după scoaterea din ambalaj.



Înghițiți comprimatul cu sau fără apă.

Comprimatul poate fi pus într-un pahar sau cană plină cu apă, care se va bea imediat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

EU/1/07/415/037 (14 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/038 (28 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/039 (35 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/040 (56 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/041 (70 comprimate orodispersabile)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zalasta 7,5 mg comprimate orodispersabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 7,5 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 7,5 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1. Detașați.
2. Desprindeți.

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 10 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 10 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține 10 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat orodispersabil

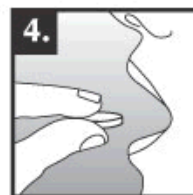
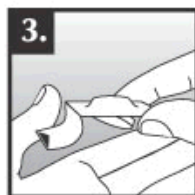
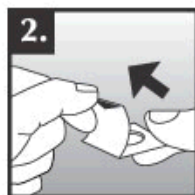
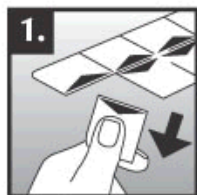
14 comprimate orodispersabile
28 comprimate orodispersabile
35 comprimate orodispersabile
56 comprimate orodispersabile
70 comprimate orodispersabile

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimate se pot rupe.

1. Apucați blisterul de margini și detașați o secțiune, prin îndoire ușoară, de-a lungul perforațiilor blisterului.
2. Desprindeți marginea foliei protectoare și îndepărtați complet folia.
3. Lasați comprimatul să cadă în palmă.
4. Puneți comprimatul pe limbă imediat după scoaterea din ambalaj.



Înghițiți comprimatul cu sau fără apă.

Comprimatul poate fi pus într-un pahar sau cană plină cu apă, care se va bea imediat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

EU/1/07/415/042 (14 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/043 (28 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/044 (35 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/045 (56 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/046 (70 comprimate orodispersabile)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zalasta 10 mg comprimate orodispersabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 10 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 10 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1. Detașați.
2. Desprindeți.

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 15 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 15 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține 15 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat orodispersabil

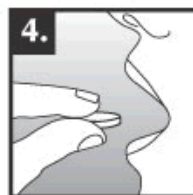
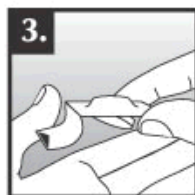
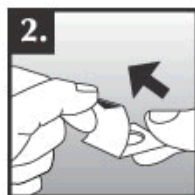
14 comprimate orodispersabile
28 comprimate orodispersabile
35 comprimate orodispersabile
56 comprimate orodispersabile
70 comprimate orodispersabile

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimate se pot rupe.

1. Apucați blisterul de margini și detașați o secțiune, prin îndoire ușoară, de-a lungul perforațiilor blisterului.
2. Desprindeți marginea foliei protectoare și îndepărtați complet folia.
3. Lasați comprimatul să cadă în palmă.
4. Puneți comprimatul pe limbă imediat după scoaterea din ambalaj.



Înghițiți comprimatul cu sau fără apă.

Comprimatul poate fi pus într-un pahar sau cană plină cu apă, care se va bea imediat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

EU/1/07/415/047 (14 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/048 (28 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/049 (35 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/050 (56 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/051 (70 comprimate orodispersabile)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zalasta 15 mg comprimate orodispersabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 15 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 15 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1. Detașați.
2. Desprindeți.

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL EXTERN

CUTIA DE ZALASTA 20 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalasta 20 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. SUBSTANȚE ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține 20 mg olanzapină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ

comprimat orodispersabil

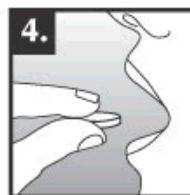
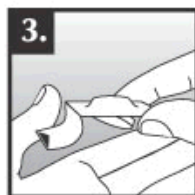
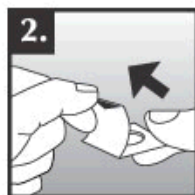
14 comprimate orodispersabile
28 comprimate orodispersabile
35 comprimate orodispersabile
56 comprimate orodispersabile
70 comprimate orodispersabile

5. MOD DE ADMINISTRARE

Înainte de administrare, citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare.
Pentru administrare orală.

Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimate se pot rupe.

1. Apucați blisterul de margini și detașați o secțiune, prin îndoire ușoară, de-a lungul perforațiilor blisterului.
2. Desprindeți marginea foliei protectoare și îndepărtați complet folia.
3. Lasați comprimatul să cadă în palmă.
4. Puneți comprimatul pe limbă imediat după scoaterea din ambalaj.



Înghițiți comprimatul cu sau fără apă.

Comprimatul poate fi pus într-un pahar sau cană plină cu apă, care se va bea imediat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ REFERITOARE LA PĂSTRAREA MEDICAMENTULUI FĂRĂ A SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONĂRI SPECIALE, LA NEVOIE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

11. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

EU/1/07/415/052 (14 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/053 (28 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/054 (35 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/055 (56 comprimate orodispersabile)
EU/1/07/415/056 (70 comprimate orodispersabile)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. MOD DE PRESCRIERE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zalasta 20 mg comprimate orodispersabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER PENTRU ZALASTA 20 mg COMPRIMATE ORODISPERSABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Zalasta 20 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1. Detașați.
2. Desprindeți.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Zalasta 2,5 mg comprimate
Zalasta 5 mg comprimate
Zalasta 7,5 mg comprimate
Zalasta 10 mg comprimate
Zalasta 15 mg comprimate
Zalasta 20 mg comprimate
olanzapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zalasta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zalasta
3. Cum să utilizați Zalasta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zalasta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zalasta și pentru ce se utilizează

Zalasta conține substanța activă olanzapină. Zalasta aparține grupului de medicamente numit antipsihotice și se folosește în tratamentul următoarelor afecțiuni:

- schizofrenie, o afecțiune cu simptome ca auzul, vederea sau senzația prezenței unor lucruri inexistente, convingeri eronate, suspiciuni neobișnuite și tendință la izolare. Persoanele cu aceste afecțiuni pot prezenta, de asemenea, depresie, anxietate sau tensiune nervoasă.
- episoade de manie formă moderată până la severă, cu simptome de senzație excesivă de bine sau euforie.

S-a observat că Zalasta previne reapariția acestor simptome la pacienții cu boală bipolară la care episoadele de manie au răspuns la tratamentul cu olanzapină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zalasta

Nu utilizați Zalasta

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la olanzapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6). O reacție alergică se recunoaște după erupția cutanată, mâncărimi, tumefierea feței, a buzelor sau respirație dificilă. Dacă apar astfel de simptome, spuneți doctorului dumneavoastră.
- dacă ați fost diagnosticat anterior cu probleme oculare ca de exemplu unele tipuri de glaucom (presiune crescută în interiorul ochiului).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zalasta, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- nu este recomandată utilizarea Zalasta la pacienții vârstnici cu demență, deoarece poate avea reacții adverse grave
- medicamentele de acest tip pot produce mișcări neobișnuite ale feței sau limbii. Dacă apar astfel

- de manifestări după administrarea Zalasta, spuneți doctorului dumneavoastră.
- foarte rar, medicamentele de acest tip determină o combinație de febră, respirație accelerată, transpirații, tensiune musculară și toropeală sau somnolență. Dacă apar astfel de simptome, spuneți imediat doctorului dumneavoastră.
- la pacienții care iau Zalasta a fost observată creșterea în greutate. Trebuie să vă verificați cu regularitate greutatea. Dacă este necesar, luați în considerare adresarea către un dietician sau ajutor în vederea unui regim alimentar.
- la pacienții care iau Zalasta au fost observate valori crescute ale zahărului din sânge și ale lipidelor (trigliceride și colesterol). Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande analize pentru verificarea valorilor zahărului din sânge și ale anumitor lipide înainte de a începe să utilizați Zalasta și apoi cu regularitate în timpul tratamentului.
- spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are istoric de apariție de cheaguri de sânge, deoarece aceste medicamente au fost asociate cu formarea de cheaguri de sânge.

Dacă aveți următoarele afecțiuni, spuneți cât se poate de repede medicului dumneavoastră:

- accident vascular cerebral sau “mini” accident vascular cerebral (simptome trecătoare de accident vascular cerebral)
- boală Parkinson
- probleme cu prostata
- intestin blocate (ileus paralytic)
- afecțiuni ale ficatului sau rinichilor
- tulburării ale sângelui
- boală de inimă
- diabet zaharat
- crize convulsive
- dacă știți că ați putea avea o lipsă de sare în organism, determinată de un episod sever, prelungit de diaree sau vărsături (greață) sau din cauza utilizării diureticelor (medicamente ce favorizează eliminarea apei)

Dacă aveți demență, însoțitorul dumneavoastră trebuie să-i spună medicului dumneavoastră dacă ați avut în trecut vreun accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor.

Ca precauție de rutină, dacă aveți vârsta de peste 65 ani, medicul va monitoriza tensiunea dumneavoastră arterială.

Copii și adolescenți

Zalasta nu este destinat pacienților cu vârsta sub 18 ani.

Zalasta împreună cu alte medicamente

În timpul tratamentului cu Zalasta, nu luați alte medicamente decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că se poate. Dacă luați Zalasta în asociere cu antidepresive sau cu medicamente care se iau pentru anxietate sau care vă ajută să dormiți (tranchilizante), s-ar putea să vă simțiți somnolent.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau urmează să luați orice alte medicamente.

În mod deosebit, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson,
- dacă luați carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei și stabilizator al dispoziției), fluvoxamină (un medicament împotriva depresiei), sau ciprofloxacina (antibiotic), deoarece este posibil să fie necesară modificarea dozei de Zalasta.

Zalasta împreună cu alcool

În timpul tratamentului cu Zalasta nu utilizați băuturi alcoolice, deoarece această combinație vă poate provoca somnolență.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament în timp ce alăptați pentru că mici cantități de Zalasta pot trece în lapte.

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuții ai căror mame au utilizat Zalasta în ultimul trimestru de sarcină (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme de respirație și dificultăți de hrănire. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome poate fi necesar să vă contactați medicul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu Zalasta poate apărea somnolență. Dacă apare acest simptom, nu este indicată conducerea vehiculelor sau operarea de utilaje. Consultați medicul.

Zalasta conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm sa-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați Zalasta

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va da indicații asupra dozei de Zalasta, precum și a duratei tratamentului. Doza zilnică de Zalasta poate fi de 5 mg - 20 mg. Consultați medicul dumneavoastră dacă simptomele reapar, dar nu întrerupeți tratamentul cu Zalasta, decât la indicația medicului.

Comprimatele de Zalasta se administrează o dată pe zi, conform sfatului medicului. Încercați să administrați comprimatele la aceeași perioadă a zilei. Administrarea medicamentului nu depinde de ingestia de alimente.

Comprimatele se vor înghiți întregi, cu apă.

Dacă luați mai mult Zalasta decât trebuie

Pacienții care au luat o cantitate mai mare de Zalasta decât cea prescrisă au prezentat următoarele simptome: bătăi rapide ale inimii, agitație/agresivitate, tulburări de vorbire, mișcări neobișnuite (în special la nivelul feței sau limbii) și un nivel de conștiență redus. Alte simptome pot fi: confuzie acută, convulsii (epilepsie), comă, o asociere de simptome precum febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și toropeală sau somnolență, scăderea frecvenței respiratorii, aspirație traheo-bronșică, tensiune arterială mare sau tensiune arterială mică, ritmuri anormale ale inimii. Contactați imediat medicul dumneavoastră sau un spital dacă aveți oricare dintre simptomele menționate mai sus. Arătați medicului cutia medicamentului.

Dacă uitați să luați Zalasta

Luați medicamentul atunci când vă amintiți. Nu luați două doze în aceeași zi.

Dacă încetați să luați Zalasta

Nu încetați să luați comprimatele pentru că vă simțiți mai bine. Este important să continuați să luați Zalasta atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă întrerupeți brusc tratamentul cu Zalasta, pot apărea simptome ca transpirații, insomnie, tremor, anxietate sau greață și vărsături. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să reduceți gradat dozele, înaintea întreruperii tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți:

- Mișcări neobișnuite (o reacție adversă frecventă care poate afecta până la 1 din 10 persoane) în special la nivelul feței sau limbii
- Cheaguri de sânge în vene (o reacție adversă mai puțin frecventă care poate afecta până la 1 din 100 persoane) în special la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și roșeața picioarelor), care pot să migreze de-a lungul vaselor până în plămâni și pot provoca durere în piept și dificultăți de respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome cereți imediat ajutor medical
- Asocierea unor simptome de febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și stare de confuzie sau somnolență (frecvența acestei reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile) .

Reacțiile adverse foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) includ: creștere în greutate, somnolență și creșteri ale valorilor prolactinei din sânge. La începutul tratamentului, unele persoane pot simți senzație de amețală sau leșin (cu rărirea bățăilor inimii), în special atunci când se ridică în picioare din poziția șezândă sau culcată. Acest lucru trece, de obicei, de la sine, dar dacă nu dispăre, spuneți-i medicului dumneavoastră.

Reacțiile adverse frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane) includ: modificări ale numărului unor celule din sânge și ale cantității de grăsimi din circulație la începutul tratamentului, creștere temporară a enzimelor din ficat; creștere a valorilor concentrațiilor zahărului din sânge și urină, creștere a nivelurilor de acid uric și creatin fosfokinază din sânge, senzație mai accentuată de foame; amețeli; neliniște; tremor, mișcări neobișnuite (diskinezii), constipație; uscarea gurii; erupție trecătoare pe piele; pierdere a forței; oboseală extremă; retenție de apă care duce la umflarea mâinilor, încheieturilor și picioarelor, febră, dureri ale articulațiilor, tulburări sexuale cum este scăderea libidoului la bărbați și femei sau disfuncție erectilă la bărbați.

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) includ: hipersensibilitate (de exemplu umflare la nivelul gurii și gâtului, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele), declanșare sau agravare a diabetului zaharat, asociată ocazional cu cetoacidoză (corpuri cetonice în sânge și urină) sau comă, convulsii, de obicei asociate cu un istoric de convulsii (epilepsie), rigiditate a mușchilor sau spasme musculare (incluzând mișcări ale ochilor), sindromul picioarelor neliniștite, tulburări de vorbire, balbism (bâlbâială), scădere a frecvenței bățăilor inimii, creștere a sensibilității la expunerea la soare, sângerare din nas, distensie abdominală, hipersalivație, pierdere a memoriei sau uitare, incontinență urinară, lipsă a capacității de a urina, cădere a părului, absență a menstruației sau scădere a numărului de cicluri menstruale și modificări la nivelul sânilor la bărbați și femei, cum ar fi secreția anormală de lapte sau mărirea anormală a volumului sânilor.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane) includ: scădere a temperaturii normale a corpului, ritmuri anormale ale inimii, moarte subită inexplicabilă, inflamație a pancreasului, care se manifestă prin dureri severe de stomac, febră și greață, boală de ficat manifestată ca îngălbenirea pielii și a albului ochilor, boală musculară care se prezintă sub formă de înțepături și durere și erecție prelungită și/sau dureroasă.

Reacțiile adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane) includ: reacții alergice severe, cum ar fi reacția la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). DRESS apare inițial cu simptome asemănătoare gripei, cu o erupție trecătoare pe față și apoi cu o erupție extinsă, cu febră mare, noduli limfatici măriți, niveluri crescute ale enzimelor ficatului observate la testele de sânge și o creștere a numărului unui tip de globule albe din sânge (eozinofilie).

Pacienții vârstnici cu demență care iau olanzapină pot prezenta accidente vasculare cerebrale, pneumonie, pierderi necontrolate de urină, căderi, oboseală extremă, halucinații vizuale, o creștere a temperaturii corpului, înroșire a pielii sau dificultăți la mers. La acest grup de pacienți s-au raportat și unele decese.

La pacienții cu boală Parkinson, tratamentul cu Zalasta poate să agraveze simptomele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zalasta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zalasta

- Substanța activă este olanzapina. Fiecare comprimat conține 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg olanzapină.
- Alți ingrediente sunt lactoză monohidrat, pulbere de celuloză, amidon pregelatinizat (de origine vegetală), amidon din porumb, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu. Vezi pct. 2 ”Zalasta conține lactoză”

Cum arată Zalasta și conținutul ambalajului

Zalasta 2,5 mg se prezintă sub formă de: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui.

Zalasta 5 mg se prezintă sub formă de: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate “5”.

Zalasta 7,5 mg se prezintă sub formă de: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate “7.5”.

Zalasta 10 mg se prezintă sub formă de: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate “10”.

Zalasta 15 mg se prezintă sub formă de: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate “15”.

Zalasta 20 mg se prezintă sub formă de: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui și inscripționate “20”.

Zalasta 2,5 mg comprimate: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.

Zalasta 5 mg comprimate: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.

Zalasta 7,5 mg comprimate: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.

Zalasta 10 mg comprimate: cutie cu blistere cu 7, 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.

Zalasta 15 mg comprimate: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.

Zalasta 20 mg comprimate: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorii

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

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polonia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36(1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 5 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: + 30 210 6256177

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

Krka – FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: +4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf. Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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 Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44(0)203 751 1888

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Zalasta 5 mg comprimate orodispersabile
Zalasta 7,5 mg comprimate orodispersabile
Zalasta 10 mg comprimate orodispersabile
Zalasta 15 mg comprimate orodispersabile
Zalasta 20 mg comprimate orodispersabile
olanzapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zalasta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zalasta
3. Cum să utilizați Zalasta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zalasta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zalasta și pentru ce se utilizează

Zalasta conține substanța activă olanzapină. Zalasta aparține grupului de medicamente numit antipsihotice și se folosește în tratamentul următoarelor afecțiuni:

- schizofrenie, o afecțiune cu simptome ca auzul, vederea sau senzația prezenței unor lucruri inexistente, convingeri eronate, suspiciuni neobișnuite și tendință la izolare. Persoanele cu aceste afecțiuni pot prezenta, de asemenea, depresie, anxietate sau tensiune nervoasă.
- episoade de manie formă moderată până la severă, cu simptome de senzație excesivă de bine sau euforie.

S-a observat că Zalasta previne reapariția acestor simptome la pacienții cu boală bipolară, la care episoadele de manie au răspuns la tratamentul cu olanzapină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zalasta

Nu utilizați Zalasta

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la olanzapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6). O reacție alergică se recunoaște după erupția cutanată, mâncărimi, tumefierea feței, a buzelor sau respirație dificilă. Dacă apar astfel de simptome, spuneți doctorului dumneavoastră.
- dacă ați fost diagnosticat anterior cu probleme ale ochilor, de exemplu unele tipuri de glaucom (presiune crescută în interiorul ochiului).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zalasta, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- nu este recomandată utilizarea Zalasta la pacienții vârstnici cu demență, deoarece poate avea reacții adverse grave
- medicamentele de acest tip pot produce mișcări neobișnuite ale feței sau limbii. Dacă apar astfel de manifestări după administrarea Zalasta, spuneți doctorului dumneavoastră.

- foarte rar, acest tip de medicamente produce o combinație de febră, respirație rapidă, transpirații, tensiune musculară și toropeală sau somnolență. Dacă apar astfel de simptome, spuneți imediat doctorului dumneavoastră.
- la pacienții care iau Zalasta a fost observată creșterea în greutate. Trebuie să vă verificați cu regularitate greutatea. Dacă este necesar, luați în considerare adresarea către un dietician sau ajutor în vederea unui regim alimentar.
- la pacienții care iau Zalasta au fost observate valori crescute ale zahărului din sânge și ale lipidelor (trigliceride și colesterol). Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande analize pentru verificarea valorilor zahărului din sânge și ale anumitor lipide înainte de a începe să utilizați Zalasta și apoi cu regularitate în timpul tratamentului.
- spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are istoric de cheaguri de sânge, deoarece aceste medicamente au fost asociate cu formarea cheagurilor de sânge.

Dacă aveți următoarele afecțiuni, spuneți cât se poate de repede medicului dumneavoastră:

- accident vascular cerebral sau “mini” accident vascular cerebral (simptome trecătoare de accident vascular cerebral)
- boală Parkinson
- probleme cu prostata
- intestin blocate (ileus paralytic)
- afecțiuni ale ficatului sau rinichilor
- afecțiuni ale sângelui
- boală a inimii
- diabet zaharat
- crize convulsive
- dacă știți că ați putea avea o lipsă de sare în organism, determinată de un episod sever, prelungit de diaree sau vărsături (greață) sau din cauza utilizării diureticelor (medicamente ce favorizează eliminarea apei)

Dacă aveți demență, însoțitorul dumneavoastră trebuie să-i spună medicului dumneavoastră dacă ați avut în trecut vreun accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor.

Ca precauție de rutină, dacă aveți vârsta de peste 65 ani, medicul va monitoriza tensiunea dumneavoastră arterială.

Copii și adolescenți

Zalasta nu este destinat pacienților cu vârsta sub 18 ani.

Zalasta împreună cu alte medicamente

În timpul tratamentului cu Zalasta, nu luați alte medicamente decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că se poate. Dacă luați Zalasta în asociere cu antidepresive sau cu medicamente care se iau pentru anxietate sau care vă ajută să dormiți (tranchilizante), s-ar putea să vă simțiți somnolent).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau urmează să luați alte medicamente.

În mod deosebit, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson,
- dacă luați carbamazepină (un medicament contra epilepsiei și stabilizator al dispoziției), fluvoxamină (un medicament împotriva depresiei), sau ciprofloxacina (antibiotic), deoarece este posibil să fie necesară modificarea dozei de Zalasta.

Zalasta împreună cu alcool.

În timpul tratamentului cu Zalasta nu utilizați băuturi alcoolice, deoarece această combinație vă poate provoca somnolență.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă,

adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament în timp ce alăptați deoarece mici cantități de Zalasta pot trece în lapte.

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuții ai căror mame au utilizat Zalasta în ultimul trimestru de sarcină (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme de respirație și dificultăți de hrănire. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome poate fi necesar să vă contactați medicul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu Zalasta poate apărea somnolență. Dacă apare acest simptom, nu este indicată conducerea vehiculelor sau operarea de utilaje. Consultați medicul.

Zalasta conține aspartam

Acest medicament conține aspartam 0,50 mg în fiecare comprimat orodispersabil de 5 mg.

Acest medicament conține aspartam 0,75 mg în fiecare comprimat orodispersabil de 7,5 mg.

Acest medicament conține aspartam 1,00 mg în fiecare comprimat orodispersabil de 10 mg.

Acest medicament conține aspartam 1,50 mg în fiecare comprimat orodispersabil de 15 mg.

Acest medicament conține aspartam 2,00 mg în fiecare comprimat orodispersabil de 20 mg..

Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător dacă aveți fenilcetonurie (FCU), o tulburare genetică rară, în care fenilalanina se acumulează, deoarece organismul nu o poate elimina în mod adecvat.

3. Cum să utilizați Zalasta

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va da indicații asupra dozei de Zalasta, precum și a duratei tratamentului. Doza zilnică de Zalasta poate fi de 5 mg - 20 mg. Consultați medicul dumneavoastră dacă simptomele reapar, dar nu întrerupeți tratamentul cu Zalasta, decât la indicația medicului.

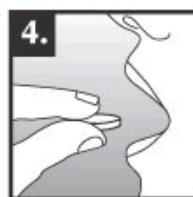
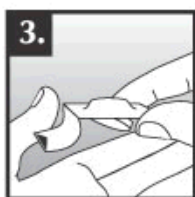
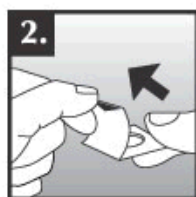
Comprimatele de Zalasta se administrează o dată pe zi, conform sfatului medicului. Încercați să administrați comprimatele la aceeași perioadă a zilei. Administrarea medicamentului nu depinde de ingestia de alimente.

Administrarea Zalasta

Comprimatele Zalasta se rup ușor, astfel încât se recomandă utilizarea lor cu atenție. Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimate se pot rupe.

Pentru extragerea unui comprimat din ambalaj:

1. Apucați blisterul de margini și detașați o secțiune, prin îndoire ușoară, de-a lungul perforațiilor blisterului.
2. Desprindeți marginea foliei protectoare și îndepărtați complet folia.
3. Lasați comprimatul să cadă în palmă.
4. Puneți comprimatul pe limbă imediat după scoaterea din ambalaj.



În câteva secunde, comprimatul începe să se dizolve și poate fi înghițit cu sau fără apă. La

administrarea comprimatului, se recomandă să nu mai aveți altceva în gură.

De asemenea, comprimatul poate fi introdus într-un pahar sau o cană cu apă. Beți conținutul imediat.

Dacă luați mai mult Zalasta decât trebuie

Pacienții care au luat o cantitate mai mare de Zalasta decât cea prescrisă au prezentat următoarele simptome: bătăi rapide ale inimii, agitație/agresivitate, tulburări de vorbire, mișcări neobișnuite (în special la nivelul feței sau limbii) și un nivel de conștiență redus. Alte simptome pot fi: confuzie acută, convulsii (epilepsie), comă, o asociere de simptome precum febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și toropeală sau somnolență, scăderea frecvenței respiratorii, aspirație traheo-bronșică, tensiune arterială mare sau tensiune arterială mică, ritmuri anormale ale inimii. Contactați imediat medicul dumneavoastră sau un spital dacă aveți oricare dintre simptomele menționate mai sus. Arătați medicului cutia medicamentului.

Dacă uitați să luați Zalasta

Luați medicamentul atunci când vă amintiți. Nu luați două doze în aceeași zi.

Dacă încetați să luați Zalasta

Nu încetați să luați comprimatele pentru că vă simțiți mai bine. Este important să continuați să luați Zalasta atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă întrerupeți brusc tratamentul cu Zalasta, pot apărea simptome ca transpirații, insomnie, tremor, anxietate sau greață și vărsături. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să reduceți gradat dozele, înaintea întreruperii tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți:

- Mișcări neobișnuite (o reacție adversă frecventă care poate afecta până la 1 din 10 persoane) în special la nivelul feței sau limbii
- Cheaguri de sânge în vene (o reacție adversă mai puțin frecventă care poate afecta până la 1 din 100 persoane) în special la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și roșeața picioarelor), care pot să migreze de-a lungul vaselor până în plămâni și pot provoca durere în piept și dificultăți de respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome cereți imediat ajutor medical
- Asocierea unor simptome de febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și stare de confuzie sau somnolență (frecvența acestei reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile) .

Reacțiile adverse foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) includ: creștere în greutate; somnolență și creșterea concentrațiilor în sânge a hormonului prolactină. La începutul tratamentului, unele persoane pot simți senzație de amețală sau leșin (cu răirirea bătăilor inimii), în special atunci când se ridică în picioare din poziția șezândă sau culcată. Acest lucru trece, de obicei, de la sine, dar dacă nu dispăre, spuneți-i medicului dumneavoastră.

Reacțiile adverse frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane) includ: modificări ale numărului unor celule din sânge, ale cantității de grăsimi din sângecirculație la începutul tratamentului, creștere temporară a enzimelor din ficat, creștere a valorilor zahărului din sânge și urină, creștere a nivelurilor de acid uric și creatin fosfokinasa din sânge, senzație mai accentuată de foame, amețeli, neliniște, tremor, mișcări neobișnuite (diskinezii), constipație, uscăre a gurii, erupție

trecătoare pe piele, pierdere a forței, oboseală extremă, retenție de apă care duce la umflarea mâinilor, încheieturilor și picioarelor, febră, dureri ale articulațiilor, tulburări sexuale cum este scăderea libidoului la bărbați și femei sau disfuncție erectilă la bărbați

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) includ: hipersensibilitate (de exemplu umflare la nivelul gurii și gâtului, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele), declanșare sau agravare a diabetului zaharat, asociată ocazional cu cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, convulsii, de obicei asociate cu un istoric de convulsii (epilepsie), rigiditate a mușchilor sau spasme musculare (incluzând mișcări ale ochilor), sindromul picioarelor neliniștite, tulburări de vorbire, balbism (bâlbâială), scădere a frecvenței bătăilor inimii, creștere a sensibilității la expunerea la soare, sângerare din nas, distensie abdominală, hipersalivație, pierdere a memoriei sau uitare, incontinență urinară, lipsă a capacității de a urina, cădere a părului, absență a menstruației sau scădere a numărului de cicluri menstruale și modificări la nivelul sânilor la bărbați și femei, cum ar fi secreția anormală de lapte sau mărirea anormală a volumului sânilor.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane) includ: scădere a temperaturii normale a corpului, ritmuri anormale ale inimii, moarte subită inexplicabilă, inflamație a pancreasului, care se manifestă prin dureri severe de stomac, febră și greață, boală de ficat manifestată ca îngălbenirea pielii și a albului ochilor, boală musculară care se prezintă sub formă de înțepături și durere și erecție prelungită și/sau dureroasă.

Reacțiile adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane) includ: reacții alergice severe, cum ar fi reacția la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). DRESS apare inițial cu simptome asemănătoare gripei, cu o erupție trecătoare pe față și apoi cu o erupție extinsă, cu febră mare, noduli limfatici măriți, niveluri crescute ale enzimelor ficatului observate la testele de sânge și o creștere a numărului unui tip de globule albe din sânge (eozinofilie).

Pacienții vârstnici cu demență care iau olanzapină pot prezenta accidente vasculare cerebrale, pneumonie, incontinență urinară, căderi, oboseală extremă, halucinații vizuale, o creștere a temperaturii corpului, înroșire a pielii sau dificultăți la mers. La acest grup de pacienți, s-au raportat și unele decese.

La pacienții cu boală Parkinson, tratamentul cu Zalasta poate să agraveze simptomele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zalasta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zalasta

- Substanța activă este olanzapina. Fiecare comprimat orodispersabil conține 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg olanzapină.
- Alți ingrediente sunt manitol, celuloză microcristalină, crospovidonă, hidroxipropilceluloză, aspartam, silicat de calciu, stearat de magneziu. Vezi pct. 2 "Zalasta conține aspartam".

Cum arată Zalasta și conținutul ambalajului

Zalasta comprimate orodispersabile de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg se prezintă sub formă de: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare ușor gălbuie sau cu posibile pete individuale gălbui.

Zalasta 5 mg comprimate orodispersabile: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.
Zalasta 7,5 mg comprimate orodispersabile: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.
Zalasta 10 mg comprimate orodispersabile: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.
Zalasta 15 mg comprimate orodispersabile: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.
Zalasta 20 mg comprimate orodispersabile: cutie cu blistere cu 14, 28, 35, 56 și 70 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producători

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polonia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36(1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: + 30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf. Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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 Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: +4 021 310 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 Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44(0)203 751 1888

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru olanzapină, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

În urma revizuirii rapoartelor de caz din baza de date Sentinel din Marea Britanie, a bazei de date EudraVigilance și a literaturii, un caz de hipersecreția salivară cu olanzapină a fost identificat în 14 februarie 2019 de către Agenția de reglementare pentru medicamente și servicii medicale (MHRA) și validat de PRAC.

Pe baza analizei cazului prezentat de DAPP, incluzând plauzibilitatea mecanică, numărul de cazuri de dechallenge / rechallenge și relația temporală puternică, PRAC este de acord că hipersecreția salivară poate fi asociată cu olanzapină și reacția adversă de hipersecreție salivară trebuie adăugată la Informațiile despre produs.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru olanzapină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin olanzapină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile despre produs.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.