

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zalasta 2,5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 2,5 mg olanzapina.

Zalasta 5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 5 mg olanzapina.

Zalasta 7,5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 7,5 mg olanzapina.

Zalasta 10 mg tablete

Svaka tableta sadrži 10 mg olanzapina.

Zalasta 15 mg tablete

Svaka tableta sadrži 15 mg olanzapina.

Zalasta 20 mg tablete

Svaka tableta sadrži 20 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Zalasta 2,5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 40,4 mg laktoze.

Zalasta 5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 80,9 mg laktoze.

Zalasta 7,5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 121,3 mg laktoze.

Zalasta 10 mg tablete

Svaka tableta sadrži 161,8 mg laktoze.

Zalasta 15 mg tablete

Svaka tableta sadrži 242,7 mg laktoze.

Zalasta 20 mg tablete

Svaka tableta sadrži 323,5 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Zalasta 2,5 mg tablete

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute s mogućim pojedinačnim žutim mrljama.

Zalasta 5 mg tablete

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i utisnutom oznakom "5".

Zalasta 7,5 mg tablete

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i utisnutom oznakom "7.5".

Zalasta 10 mg tablete

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i utisnutom oznakom "10".

Zalasta 15 mg tablete

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i utisnutom oznakom "15".

Zalasta 20 mg tablete

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i utisnutom oznakom "20".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

Olanzapin je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom nastavka kontinuirane terapije u bolesnika koji su pokazali početni odgovor na liječenje.

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza olanzapina je 10 mg/dan.

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primjenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U bolesnika koji su primali olanzapin za liječenje manične epizode, nastavite terapiju istom dozom za sprječavanje relapsa. Ako dođe do nove manične, miješane ili depresivne epizode, liječenje olanzapinom treba nastaviti (uz optimizaciju doze prema potrebi) uz dopunsku terapiju za liječenje simptoma poremećaja raspoloženja sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno podesiti na temelju pojedinačne kliničke slike u rasponu od 5-20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i treba općenito nastupiti u intervalima ne kraćim od 24 sata. Olanzapin se može

davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Posebne populacije

Stariji

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba ju razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijim, kada to opravdavaju klinički čimbenici (također vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Za ove se bolesnike treba razmotriti niža početna doza (5 mg). U slučajevima umjerene insuficijencije jetre (ciroza, Child-Pugh stadij A ili B), početna doza treba biti 5 mg i može se povećati samo uz oprez.

Pušači

Početna doza i raspon doze ne moraju se rutinski mijenjati za nepušače u odnosu na pušače. Pušenje može inducirati metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor, a po potrebi se može razmotriti i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.5).

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

Pedijatrijska populacija

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Bolesnici s poznatim rizikom od glaukoma uskog kuta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za poboljšanje kliničkog stanja bolesnika tijekom liječenja antipsihoticima potrebno je nekoliko dana do nekoliko tjedana. U tom razdoblju bolesnike treba pažljivo pratiti.

Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanih demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom (3,5% u odnosu na 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ili trajanjem liječenja. Čimbenici rizika koji mogu pogodovati povećanom mortalitetu u ovoj populaciji bolesnika uključuju dob iznad 65 godina, disfagiju, sedaciju, pothranjenost i dehidraciju, bolesti pluća (npr. upala pluća sa ili bez aspiracije) ili istodobna primjena benzodiazepina. Međutim, incidencija smrtnosti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika liječenih placebom, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su neželjeni cerebrovaskularni događaji (CVAE, eng. *cerebrovascular adverse events*, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad) uključujući

smrtne slučajeve. U bolesnika liječenim olanzapinom zabilježen je trostruki porast CVAE-a u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebom (1,3% u odnosu na 0,4%). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i placebom u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob starija od 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CVAE povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoza povezanih s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim ispitivanjima, pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije zabilježeni su vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom cijelog ispitivanja. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan te je potom titrirana do najviše 15 mg/dan na temelju procjene ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno po život opasno stanje povezano s primjenom antipsihotika. Rijetki su slučajevi zabilježili da je NMS povezan uz primjenu olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijforeza i poremećaji srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su zabilježeni hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima zabilježeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama korištenja antipsihotika, na primjer redovito mjerenje početne vrijednosti glukoze u krvi 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Zalastu, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno u bolesnika s dislipidemijom ili u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Zalastu, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama korištenih antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

Antikolinergičko djelovanje

Dok olanzapin *in vitro* pokazuje antikolinergičko djelovanje, iskustvo tijekom kliničkih ispitivanja otkrilo je nisku incidenciju povezanih događaja. Međutim, kako je kliničko iskustvo s olanzapinom u bolesnika s komorbiditetnom bolesti ograničeno, savjetuje se oprez u propisivanju bolesnicima s hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

Funkcija jetre

Često je uočen prolazni asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u

bolesnika s povišenim ALT i/ili AST, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji su liječeni potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresije/toksičnosti koštane srži uzrokovane lijekovima, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovane komorbiditetnom bolesti, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolesti. Neutropenija je obično zabilježena kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su zabilježeni ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [msek] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF < 500 milisekundi) bila su manje česta (0,1% do 1%) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da povećavaju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-intervala, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezemijom.

Tromboembolija

Vremenska povezanost liječenja olanzapinom i venske tromboembolije (VTE) zabilježena je manje često ($< 0,01\%$ i $< 1\%$). Nije utvrđena uzročna povezanost između pojave venske tromboembolije i liječenja olanzapinom. Međutim, budući da bolesnici sa shizofrenijom često imaju stečene čimbenike rizika za vensku tromboemboliju, sve moguće čimbenike rizika VTE npr. imobilizacija bolesnika, treba identificirati te poduzeti preventivne mjere.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, oprez je potreban kod njegove primjene u kombinaciji s drugim centralno djelujućim lijekovima i alkoholom. S obzirom da olanzapin *in vitro* pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonističke učinke na izravne ili neizravne agoniste dopamina.

Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji su imali anamnezu konvulzija ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za konvulzije. Zabilježeno je da se konvulzije manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva zabilježena je anamneza konvulzija ili čimbenika rizika za nastanak konvulzija.

Tardivna diskinezija

U ispitivanjima usporednih skupina u trajanju do godinu dana ili kraće, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno nižom incidencijom diskinezije koja se javlja s liječenjem. Međutim, rizik pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženosti te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u bolesnika na olanzapinu treba razmotriti snižavanje doze ili prekid liječenja. Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida liječenja.

Posturalna hipotenzija

U kliničkim ispitivanjima olanzapina, posturalna hipotenzija nije bila često uočena u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

U postmarketinškim izvješćima s olanzapinom zabilježen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju, rizik pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju, rizik olanzapina bio je usporediv s rizikom za atipične antipsihotike uključene u kombiniranu analizu.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja u bolesnika u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Laktoza

Zalasta tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

Budući da se olanzapin metabolizira preko CYP1A2, tvari koje mogu specifično inducirati ili inhibirati taj izoenzim mogu utjecati na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracije olanzapina. Uočen je samo blagi do umjereni porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno ograničene, ali se preporučuje kliničko praćenje te se može razmotriti povećanje doze olanzapina ako je to potrebno (vidjeti dio 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Dokazano je da fluvoksamin, specifični inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta C_{max} olanzapina, nakon primjene fluvoksamina, iznosio je 54% u žena nepušača i 77% u muškaraca pušača. Prosječni porast AUC olanzapina iznosio je 52% u žena nepušača, odnosno 108% u muškaraca pušača. U bolesnika koji uzimaju fluvoksamin ili bilo koje druge inhibitore CYP1A2, kao što je ciprofloksacin, treba razmotriti primjenu niže početne doze olanzapina. Smanjenje doze olanzapina treba razmotriti u slučaju da se započinje liječenje inhibitorom CYP1A2.

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost oralnog olanzapina za 50 do 60% te ga treba uzeti najmanje 2 sata prije ili poslije olanzapina.

Nije utvrđen značajan utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih agonista dopamina.

Olanzapin ne inhibira glavne izoenzime CYP450 *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Stoga se ne očekuje nikakva posebna interakcija, što potvrđuju *in vivo* ispitivanja u kojima nije nađena inhibicija metabolizma sljedećih djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije indiciralo na potrebu za prilagođavanjem doze

valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s parkinsonovom bolesti i demencijom (vidjeti dio 4.4).

QTc interval

Potreban je oprez ako se olanzapin primjenjuje istodobno s lijekovima za koje se zna da povećavaju QTc interval (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako, tijekom liječenja olanzapinom, ostanu trudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji mogu, nakon poroda, varirati po težini i trajanju. Postoje izvješća o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu ili poremećaju hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

U ispitivanju na zdravim dojiljama, olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti novorođenčeta (mg/kg) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 1,8% majčine doze olanzapina (mg/kg). Bolesnice treba savjetovati da ne doje dijete ako uzimaju olanzapin.

Plodnost

Nisu poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. S obzirom da olanzapin može uzrokovati somnolenciju i omaglicu, bolesnici moraju biti oprezni kod upravljanja strojevima, uključujući motorna vozila.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Najčešće zabilježene nuspojave (uočene u $\geq 1\%$ bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišene vrijednosti prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glukozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza (vidjeti dio 4.4), osip, astenija, umor, pireksija, artralgiya, povišena razina alkalne fosfataze, visoka razina gama glutamiltransferaze, visoka razina mokraćne kiseline, visoka razina kreatin fosfokinaze i edem.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijh izvješća i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema

ozbiljnosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
	Eozinofilija Leukopenija Neutropenija		Trombocitopenija ¹¹	
Poremećaji imunološkog sustava				
		Preosjetljivost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
Povećanje tjelesne težine ¹	Povišene razine kolesterola ^{2,3} Povišene razine glukoze ⁴ Povišene razine triglicerida ^{2,5} Glukozurija Povećani apetit	Razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezano s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Poremećaji živčanog sustava				
Pospanost	Omaglica Akatzija ⁶ Parkinsonizam ⁶ Diskinezija ⁶	Napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja ¹¹ Distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ Tardivna diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mucanje ¹¹ Sindrom nemirnih nogu ¹¹	Neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) ¹² Simptomi ustezanja ^{7, 12}	
Srčani poremećaji				
		Bradikardija Produljenje QTc (vidjeti dio 4.4)	Ventrikularna tahikardija/fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) ¹¹	
Krvožilni poremećaji				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku		

		trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
		Epistaksa ⁹		
Poremećaji probavnog sustava				
	Blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	Distenzija abdomena ⁹ Hipersekrecija slina ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči				
	Prolazni asimptomatski porast razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		Hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	Osip	Reakcija fotoosjetljivosti Alopecija		Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
		Urinarna inkontinencija, urinarna retencija Otežano mokrenje ¹¹		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
				Sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
	Eretilna disfunkcija u muškaraca Smanjen libido u muškaraca i žena	Amenoreja Povećanje dojki Galaktoreja u žena Ginekomastija/povećanje dojki u muškaraca	Prijapizam ¹²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	Astenija Umor Edem Pireksija ¹⁰			
Pretrage				

Povišene razine prolaktina u plazmi ⁸	Povišena alkalna fosfataza ¹⁰ Visoka kreatin fosfokinaza ¹¹ Visoka gama glutamiltransferaza ¹⁰ Visoka razina mokraćne kiseline ¹⁰	Povišen ukupni bilirubin		
--	--	--------------------------	--	--

¹ Klinički značajno povećanje tjelesne težine uočeno je u svim početnim kategorijama indeksa tjelesne mase (BMI). Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 47 dana), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2%), povećanje $\geq 15\%$ bilo je često (4,2%), a $\geq 25\%$ bilo je manje često (0,8%). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ od početne bilo je vrlo često (64,4%, 31,7%, odnosno 12,3%).

² Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bio je veći u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

³ Uočeno za početne normalne razine natašte ($< 5,17$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine ($\geq 6,2$ mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 6,2$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁴ Uočeno za početne normalne razine natašte ($< 5,56$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine (≥ 7 mmol/l). Promjene vrijednosti glukoze natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 7 mmol/l) bile su vrlo česte.

⁵ Uočeno za početne normalne razine natašte ($< 1,69$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine ($\geq 2,26$ mmol/l). Promjene vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 1,69$ - $< 2,26$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 2,26$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁶ U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički znatno različita u odnosu na placebo. Bolesnici liječeni olanzapinom imali su nižu incidenciju parkinsonizma, akatizije i distonije u usporedbi s titriranim dozama haloperidola. U nedostatku detaljnih informacija o prethodno postojećoj anamnezi individualnih akutnih i tardivnih ekstrapiramidalnih poremećaja kretanja, u ovom se trenutku ne može zaključiti da olanzapin dovodi do manje učestalosti tardivne diskinezije i/ili ostalih tardivnih ekstrapiramidalnih sindroma.

⁷ Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje zabilježeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

⁸ U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana, koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30% bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom početnom vrijednosti prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila općenito blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

⁹ Nuspojava je identificirana iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

¹⁰ Procijenjeno na temelju izmjerenih vrijednosti iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

¹¹ Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

¹² Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon 6 mjeseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima u starijih bolesnika s demencijom, liječenje olanzapinom bilo je povezano s povišenom incidencijom smrti i cerebrovaskularnih nuspojava u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.4). Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su poremećen hod i padanje. Često su uočeni pneumonija, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vizualne halucinacije i urinarna inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psihozom uzrokovanom lijekom (agonisti dopamina) povezanom s Parkinsonovom bolešću, vrlo često je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija i češće nego s placebom.

U jednom kliničkom ispitivanju u bolesnika s bipolarnom manijom, kombinacijska terapija valproata i olanzapina uzrokovala je pojavu neutropenije od 4,1%. Faktor koji je tome pridonio mogle su biti visoke razine valproata u plazmi. Olanzapin primijenjen s litijem ili valproatom rezultirao je povećanim razinama ($\geq 10\%$) tremora, suhoće usta, povećanjem apetita i povećanjem tjelesne težine. Poremećaji govora također su često zabilježeni. Tijekom liječenja olanzapinom u kombinaciji s litijem ili divalproeksom, porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne pojavio se u 17,4% bolesnika tijekom akutnog liječenja (do 6 tjedana). Dugotrajno liječenje olanzapinom (do 12 mjeseci) zbog prevencije relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem bilo je povezano s povećanjem tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine u 39,9% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave zabilježene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13-17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ($\geq 7\%$) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i omjer adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedana) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Vrlo često:</i> Povećanje tjelesne težine ¹³ , povišene razine triglicerida ¹⁴ , povećani apetit. <i>Često:</i> Povišene razine kolesterola ¹⁵
Poremećaji živčanog sustava <i>Vrlo često:</i> Sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
Poremećaji probavnog sustava <i>Često:</i> Suha usta
Poremećaji jetre i žuči <i>Vrlo često:</i> Povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).
Pretrage

Vrlo često: smanjenje ukupnog bilirubina, povećan GGT, povišene razine prolaktina u plazmi¹⁶.

¹³ Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 22 dana), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine (kg) bilo je vrlo često (40,6%), porast $\geq 15\%$ od početne tjelesne težine bio je čest (7,1%), a $\geq 25\%$ bio je čest (2,5%). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4% bolesnika povećala se tjelesna težina $\geq 7\%$, u 55,3% $\geq 15\%$, a u 29,1% bolesnika tjelesna težina se povećala $\geq 25\%$ od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

¹⁴ Uočeno za normalne početne razine triglicerida natašte ($< 1,016$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine ($\geq 1,467$ mmol/l) i promjene vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Često su uočene promjene ukupnog kolesterola natašte od normalnih početnih vrijednosti ($< 4,39$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 5,17$ mmol/l). Vrlo česte su bile promjene ukupnih razina kolesterola natašte od graničnih početnih vrijednosti ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) do visokih ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Povišene razine prolaktina u plazmi zabilježene su u 47,4% adolescentnih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija $>10\%$) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizatriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posljedice predoziranja obuhvaćaju delirij, konvulzije, komu, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratornu depresiju, aspiraciju, hipertenziju ili hipotenziju, srčane aritmije ($< 2\%$ slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni arrest. Zabilježeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali opisano je i preživljavanje nakon akutnog predoziranja od oko 2 g oralnog olanzapina.

Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci liječenja predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspoloživost olanzapina za 50 do 60%.

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potpore respiratorne funkcije. Ne koristite epinefrin, dopamin ili druge simpatomimetike s beta-agonističkim djelovanjem jer beta stimulacija može pogoršati hipotenziju. Za otkrivanje mogućih aritmija neophodno je kardiovaskularno praćenje. Pažljivi liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05AH03.

Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje farmakološki profil širokog spektra preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima, olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ($K_i < 100$ nM) serotonina 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinergičke muskarinske receptore M₁-M₅; α_1 adrenergičke; i histaminske H₁ receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5HT₂ nego dopaminske D₂ receptore te veće djelovanje na 5HT₂ nego D₂ u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) puteve uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET), jednostruka oralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5HT_{2A} nego dopaminskih D₂ receptora. Osim toga, ispitivanje jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) snimanja u bolesnika sa shizofrenijom otkrila su da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D₂ receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klozapin.

Klinička djelotvornost

U dva od dva placebom kontrolirana ispitivanja te u dva od tri usporedna kontrolirana ispitivanja s preko 2900 bolesnika sa shizofrenijom koji su imali i pozitivne i negativne simptome olanzapin je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem negativnih i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (srednja početna vrijednost 16,6 po Montgomery-Asberg ljestvici depresije), prospektivna sekundarna analiza vrijednosti promjene raspoloženja od početnog do krajnjeg pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p=0,001$) u korist olanzapina (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1).

U bolesnika s manijom ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo i valproat seminatrij (divalproeks) u smanjenju simptoma manije tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao komparativne rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu dijela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom), rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litija ili valproata nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnom krajnjem ishodu relapsa bipolarnog poremećaja. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u sprječavanju relapsa manije ili relapsa depresije.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa epizode manije, bolesnici koji su postigli remisiju kombinacijom olanzapina i litija te su potom bili randomizirani u skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarnog ishoda relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0%, litij 38,3%; $p=0,055$).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapina s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna za litij ili valproat primijenjene u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranom prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u shizofreniji (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), obuhvaćajući manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao kao fleksibilna doza koja je započinjala s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom, u adolescenata je primijećen veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Veličine promjena vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci iz kontroliranih ispitivanja o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog lijeka u odnosu na intravenoznu primjenu nije ustanovljena.

Distribucija

Vezanje olanzapina na proteine u plazmi bilo je oko 93% preko raspona koncentracije od oko 7 do oko 1000 ng/ml. Olanzapin se prvenstveno veže na albumin i α_1 -acidni-glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putevima. Glavni cirkulirajući metabolit je 10-N-glukuronid, koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose stvaranju N-desmetil i 2-hidroksimetil metabolita te u ispitivanjima na životinjama oba pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije olanzapina u zdravih ispitanika nakon peroralne primjene varira ovisno o dobi i spolu.

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i stariji) u odnosu na mlađe ispitanike prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produženo (51,8 u odnosu na 33,8 sati), a klirens je bio smanjen (17,5 u odnosu na 18,2 l/sat). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom, u dobi od 65 godina, doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je prosječno poluvrijeme eliminacije nešto duže u odnosu na muškarce (36,7 u odnosu na 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 u odnosu na 27,3 l/sat). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je u ženskih bolesnika (n=467) pokazao profil sigurnosti usporediv s onim u muških bolesnika (n=869).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) nije bilo značajne razlike u odnosu na zdrave ispitanike u prosječnom poluvremenu eliminacije (37,7 u odnosu na 32,4 sata) ili klirensu (21,2 u odnosu na 25,0 l/sat). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se oko 57% olanzapina označenog radioizotopom pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

Pušenje

Prosječno poluvrijeme eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bilo je duže nego u ispitanika pušača (38,6 u odnosu na 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 u odnosu na 27,7 l/sat).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, veličina utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvrijeme olanzapina malena je u usporedbi s ukupnom varijabilnosti među pojedincima.

U ispitivanju na bijelcima, Japancima i Kinezima nisu postojale razlike u farmakokinetičkim parametrima između ove tri populacije.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (u dobi od 13 do 17 godina): farmakokinetika olanzapina je slična između adolescenata i odraslih. U kliničkim ispitivanjima, prosječna izloženost olanzapinu bila je približno 27% viša u adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (jedna doza)

Znakovi oralne toksičnosti u glodavaca bili su karakteristični za snažne neuroleptičke spojeve: hipoaktivnost, koma, tremor, kloničke konvulzije, salivacija te smanjena tjelesna težina. Medijan letalnih doza bio je približno 210 mg/kg (miševi), odnosno 175 mg/kg (štakori). Psi su podnosili pojedinačne oralne doze do 100 mg/kg bez smrtnog ishoda. Klinički znakovi uključivali su sedaciju, ataksiju, tremore, ubrzani rad srca, otežano disanje, miozu i anoreksiju. U majmuna je pojedinačna oralna doza do 100 mg/kg dovela do prostracije, a u većim dozama do polusvjesnog stanja.

Toksičnost ponavljane doze

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima, prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava (SŽS), antikolinergični učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

Hematološka toksičnost:

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora. Međutim, nije nađena citotoksičnost na koštanoj srži. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih s 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo nuspojava na matičnim i proliferacijskim stanicama koštane srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na cikluse estrusa u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u

ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastoj u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

Mutagenost

Olanzapin nije bio mutagen ili klastogen u punom rasponu standardnih testova koji su uključivali testove bakterijske mutacije te *in vitro* i *in vivo* testove na sisavcima.

Karcinogenost

Na temelju rezultata ispitivanja u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije karcinogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Celuloza, prah
Kukuruzni škrob, prethodno geliran
Kukuruzni škrob
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Zalasta 2,5 mg tablete

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folija): 14, 28, 35, 56, 70 ili 98 tableta u kutiji.

Zalasta 5 mg tablete

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folija): 14, 28, 35, 56, 70 ili 98 tableta u kutiji.

Zalasta 7,5 mg tablete

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folija): 14, 28, 35, 56 ili 70 tableta u kutiji.

Zalasta 10 mg tablete

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folija): 7, 14, 28, 35, 56, 70 ili 98 tableta u kutiji.

Zalasta 15 mg tablete

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folija): 14, 28, 35, 56 ili 70 tableta u kutiji.

Zalasta 20 mg tablete

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folija): 14, 28, 35, 56 ili 70 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zalasta 2,5 mg tablete

EU/1/07/415/001-005

EU/1/07/415/057

Zalasta 5 mg tablete

EU/1/07/415/006-010

EU/1/07/415/058

Zalasta 7,5 mg tablete

EU/1/07/415/011-015

Zalasta 10 mg tablete

EU/1/07/415/016-021

EU/1/07/415/059

Zalasta 15 mg tablete

EU/1/07/415/022-026

Zalasta 20 mg tablete

EU/1/07/415/027-031

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27 rujan 2007

Datum posljednje obnove: 26 srpanj 2012

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 5 mg raspadljive tablete za usta
Zalasta 7,5 mg raspadljive tablete za usta
Zalasta 10 mg raspadljive tablete za usta
Zalasta 15 mg raspadljive tablete za usta
Zalasta 20 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zalasta 5 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg olanzapina.

Zalasta 7,5 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 7,5 mg olanzapina.

Zalasta 10 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg olanzapina.

Zalasta 15 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg olanzapina.

Zalasta 20 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 20 mg olanzapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Zalasta 5 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 0,50 mg aspartama.

Zalasta 7,5 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 0,75 mg aspartama.

Zalasta 10 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 1,00 mg aspartama.

Zalasta 15 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 1,50 mg aspartama.

Zalasta 20 mg raspadljive tablete za usta

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 2,00 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Zalasta 5 mg raspadljive tablete za usta

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, žute, mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

Zalasta 7,5 mg raspadljive tablete za usta

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, žute, mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

Zalasta 10 mg raspadljive tablete za usta

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, žute, mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

Zalasta 15 mg raspadljive tablete za usta

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, žute, mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

Zalasta 20 mg raspadljive tablete za usta

Tablete su okrugle, blago bikonveksne, žute, mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

Olanzapin je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom nastavka kontinuirane terapije u bolesnika koji su pokazali početni odgovor na liječenje.

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza olanzapina je 10 mg/dan.

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primjenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U bolesnika koji su primali olanzapin za liječenje manične epizode, nastavite terapiju istom dozom za sprječavanje relapsa. Ako dođe do nove manične, miješane ili depresivne epizode, liječenje olanzapinom treba nastaviti (uz optimizaciju doze prema potrebi) uz dopunsku terapiju za liječenje simptoma poremećaja raspoloženja sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna doza se može naknadno podesiti na temelju pojedinačne kliničke slike u rasponu od 5-20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i treba općenito nastupiti u intervalima ne kraćim od 24 sata. Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Zalasta raspadljivu tabletu za usta treba staviti u usta, gdje se brzo rastapa u slini te se može lako progutati. Otežano je vađenje intaktne raspadljive tablete iz usta. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, treba ju uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Alternativno se može rastopiti u čaši punoj vode netom prije primjene.

Olanzapin raspadljiva tableta za usta je bioekvivalent tabletama olanzapina, sa sličnom stopom i opsegom apsorpcije. Ima isto doziranje i učestalost primjene kao tablete olanzapina. Raspadljive

tablete olanzapina za usta mogu se koristiti kao alternativa tabletama olanzapina.

Posebne populacije

Stariji

Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba ju razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijim, kada to opravdavaju klinički čimbenici (također vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Za ove se bolesnike treba razmotriti niža početna doza (5 mg). U slučajevima umjerene insuficijencije jetre (ciroza, Child-Pugh stadij A ili B), početna doza treba biti 5 mg i može se povećati samo uz oprez.

Pušači

Početna doza i raspon doze ne moraju se rutinski mijenjati za nepušače u odnosu na pušače. Pušenje može inducirati metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor, a po potrebi se može razmotriti i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.5).

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

Pedijatrijska populacija

Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Bolesnici s poznatim rizikom od glaukoma uskog kuta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za poboljšanje kliničkog stanja bolesnika tijekom liječenja antipsihoticima potrebno je nekoliko dana do nekoliko tjedana. U tom razdoblju bolesnike treba pažljivo pratiti.

Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom

Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanim demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanih demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom (3,5% u odnosu na 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ili trajanjem liječenja. Čimbenici rizika koji mogu pogodovati povećanom mortalitetu u ovoj populaciji bolesnika uključuju dob iznad 65 godina, disfagiju, sedaciju, pothranjenost i dehidraciju, bolesti pluća (npr. upala pluća sa ili bez aspiracije) ili istodobna primjena benzodiazepina. Međutim, incidencija smrtnosti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika liječenih placebom, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima zabilježeni su neželjeni cerebrovaskularni događaji (CVAE, eng. *cerebrovascular adverse events*, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad) uključujući smrtno slučajeve. U bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CVAE-a u

usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebom (1,3% u odnosu na 0,4%). Svi bolesnici koji su liječeni olanzapinom i placebom u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika. Dob starija od 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CVAE povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

Parkinsonova bolest

Primjena olanzapina u liječenju psihoza povezanih s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim ispitivanjima, pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije zabilježeni su vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom cijelog ispitivanja. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan te je potom titrirana do najviše 15 mg/dan na temelju procjene ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno po život opasno stanje povezano s primjenom antipsihotika. Rijetki su slučajevi zabilježili da je NMS povezan uz primjenu olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaji srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Manje često su zabilježeni hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtno slučajeve (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima zabilježeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama korištenja antipsihotika, na primjer redovito mjerenje početne vrijednosti glukoze u krvi 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Zalastu, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, te nakon 4, 8 i 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno u bolesnika s dislipidemijom ili u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući Zalastu, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama korištenih antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

Antikolinergičko djelovanje

Dok olanzapin *in vitro* pokazuje antikolinergičko djelovanje, iskustvo tijekom kliničkih ispitivanja otkrilo je nisku incidenciju povezanih događaja. Međutim, kako je kliničko iskustvo s olanzapinom u bolesnika s komorbiditetnom bolesti ograničeno, savjetuje se oprez u propisivanju bolesnicima s hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

Funkcija jetre

Često je uočen prolazni asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza, alanin transferaze (ALT) i aspartat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT i/ili AST, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u

bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanim s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji su liječeni potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

Neutropenija

Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresije/toksičnosti koštane srži uzrokovane lijekovima, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovane komorbiditetnom bolesti, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolesti. Neutropenija je obično zabilježena kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

Prekid liječenja

Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su zabilježeni ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima, klinički značajna produljenja QTc (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [msek] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF < 500 milisekundi) bila su manje česta (0,1% do 1%) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim kardijalnim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da povećavaju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-intervala, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezemijom.

Tromboembolija

Vremenska povezanost liječenja olanzapinom i venske tromboembolije (VTE) zabilježena je manje često ($< 0,01\%$ i $< 1\%$). Nije utvrđena uzročna povezanost između pojave venske tromboembolije i liječenja olanzapinom. Međutim, budući da bolesnici sa shizofrenijom često imaju stečene čimbenike rizika za vensku tromboemboliju, sve moguće čimbenike rizika VTE npr. imobilizacija bolesnika, treba identificirati te poduzeti preventivne mjere.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, oprez je potreban kod njegove primjene u kombinaciji s drugim centralno djelujućim lijekovima i alkoholom. S obzirom da olanzapin *in vitro* pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonističke učinke na izravne ili neizravne agoniste dopamina.

Napadaji

Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji su imali anamnezu konvulzija ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za konvulzije. Zabilježeno je da se konvulzije manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva zabilježena je anamneza konvulzija ili čimbenika rizika za nastanak konvulzija.

Tardivna diskinezija

U ispitivanjima usporednih skupina u trajanju do godinu dana ili kraće, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno nižom incidencijom diskinezije koja se javlja s liječenjem. Međutim, rizik pojave tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženosti te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u bolesnika na olanzapinu treba razmotriti snižavanje doze ili prekid liječenja. Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida liječenja.

Posturalna hipotenzija

U kliničkim ispitivanjima olanzapina, posturalna hipotenzija nije bila često uočena u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

U postmarketinškim izvješćima s olanzapinom zabilježen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju, rizik pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju, rizik olanzapina bio je usporediv s rizikom za atipične antipsihotike uključene u kombiniranu analizu.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja u bolesnika u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Aspartam

Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan u bolesnika s fenilketonurijom (PKU). Ovaj lijek se treba koristiti s oprezom u bolesnika s fenilketonurijom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

Budući da se olanzapin metabolizira preko CYP1A2, tvari koje mogu specifično inducirati ili inhibirati taj izoenzim mogu utjecati na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracije olanzapina. Uočen je samo blagi do umjereni porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno ograničene, ali se preporučuje kliničko praćenje te se može razmotriti povećanje doze olanzapina ako je to potrebno (vidjeti dio 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Dokazano je da fluvoksamin, specifični inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta C_{max} olanzapina, nakon primjene fluvoksamina, iznosio je 54% u žena nepušača i 77% u muškaraca pušača. Prosječni porast AUC olanzapina iznosio je 52% u žena nepušača, odnosno 108% u muškaraca pušača. U bolesnika koji uzimaju fluvoksamin ili bilo koje druge inhibitore CYP1A2, kao što je ciprofloksacin, treba razmotriti primjenu niže početne doze olanzapina. Smanjenje doze olanzapina treba razmotriti u slučaju da se započinje liječenje inhibitorom CYP1A2.

Smanjena bioraspoloživost

Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost oralnog olanzapina za 50 do 60% te ga treba uzeti najmanje 2 sata prije ili poslije olanzapina.

Nije utvrđen značajan utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih agonista dopamina.

Olanzapin ne inhibira glavne izoenzime CYP450 *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Stoga se ne očekuje nikakva posebna interakcija, što potvrđuju *in vivo* ispitivanja u kojima nije nađena inhibicija metabolizma sljedećih djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije indiciralo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava

Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s parkinsonovom bolesti i demencijom (vidjeti dio 4.4).

QTc interval

Potreban je oprez ako se olanzapin primjenjuje istodobno s lijekovima za koje se zna da povećavaju QTc interval (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako, tijekom liječenja olanzapinom, ostanu trudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji mogu, nakon poroda, varirati po težini i trajanju. Postoje izvješća o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu ili poremećaju hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

U ispitivanju na zdravim dojiljama, olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti novorođenčeta (mg/kg) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 1,8% majčine doze olanzapina (mg/kg). Bolesnice treba savjetovati da ne doje dijete ako uzimaju olanzapin.

Plodnost

Nisu poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za prekliničke podatke).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. S obzirom da olanzapin može uzrokovati somnolenciju i omaglicu, bolesnici moraju biti oprezni kod upravljanja strojevima, uključujući motorna vozila.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Najčešće zabilježene nuspojave (uočene u $\geq 1\%$ bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišene vrijednosti prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glukozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porast vrijednosti jetrenih aminotransferaza (vidjeti dio 4.4), osip, astenija, umor, pireksija, artralgiya, povišena razina alkalne fosfataze, visoka razina gama glutamiltransferaze, visoka razina mokraćne kiseline, visoka razina kreatin fosfokinaze i edem.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanijh izvješća i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje

često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
	Eozinofilija Leukopenija Neutropenija		Trombocitopenija ¹¹	
Poremećaji imunološkog sustava				
		Preosjetljivost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
Povećanje tjelesne težine ¹	Povišene razine kolesterola ^{2,3} Povišene razine glukoze ⁴ Povišene razine triglicerida ^{2,5} Glukozurija Povećani apetit	Razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezano s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4) ¹¹	Hipotermija ¹²	
Poremećaji živčanog sustava				
Pospanost	Omaglica Akatzija ⁶ Parkinsonizam ⁶ Diskinezija ⁶	Napadaji u većini slučajeva kada su zabilježeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja ¹¹ Distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ Tardivna diskinezija ¹¹ Amnezija ⁹ Dizartrija Mucanje ¹¹ Sindrom nemirnih nogu ¹¹	Neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4) ¹² Simptomi ustezanja ^{7, 12}	
Srčani poremećaji				
		Bradikardija Produljenje QTc (vidjeti dio 4.4)	Ventrikularna tahikardija/fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) ¹¹	
Krvožilni poremećaji				
Ortostatska hipotenzija ¹⁰		Tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti		

		dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
		Epistaksa ⁹		
Poremećaji probavnog sustava				
	Blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	Distenzija abdomena ⁹ Hipersekrecija slina ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči				
	Prolazni asimptomatski porast razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		Hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	Osip	Reakcija fotoosjetljivosti Alopecija		Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
	Artralgija ⁹		Rabdomioliza ¹¹	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
		Urinarna inkontinencija, urinarna retencija Otežano mokrenje ¹¹		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
				Sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
	Eretilna disfunkcija u muškaraca Smanjen libido u muškaraca i žena	Amenoreja Povećanje dojki Galaktoreja u žena Ginekomastija/povećanje dojki u muškaraca	Prijapizam ¹²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	Astenija Umor Edem Pireksija ¹⁰			
Pretrage				
Povišene razine	Povišena alkalna	Povišen ukupni		

prolaktina u plazmi ⁸	fosfataza ¹⁰ Visoka kreatin fosfokinaza ¹¹ Visoka gama glutamiltransferaza ¹⁰ Visoka razina mokraćne kiseline ¹⁰	bilirubin		
----------------------------------	---	-----------	--	--

¹ Klinički značajno povećanje tjelesne težine uočeno je u svim početnim kategorijama indeksa tjelesne mase (BMI). Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 47 dana), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2%), povećanje $\geq 15\%$ bilo je često (4,2%), a $\geq 25\%$ bilo je manje često (0,8%). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ od početne bilo je vrlo često (64,4%, 31,7%, odnosno 12,3%).

² Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bio je veći u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

³ Uočeno za početne normalne razine natašte ($< 5,17$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine ($\geq 6,2$ mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 6,2$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁴ Uočeno za početne normalne razine natašte ($< 5,56$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine (≥ 7 mmol/l). Promjene vrijednosti glukoze natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 7 mmol/l) bile su vrlo česte.

⁵ Uočeno za početne normalne razine natašte ($< 1,69$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine ($\geq 2,26$ mmol/l). Promjene vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 1,69$ - $< 2,26$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 2,26$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁶ U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički znatno različita u odnosu na placebo. Bolesnici liječeni olanzapinom imali su nižu incidenciju parkinsonizma, akatizije i distonije u usporedbi s titriranim dozama haloperidola. U nedostatku detaljnih informacija o prethodno postojećoj anamnezi individualnih akutnih i tardivnih ekstrapiramidalnih poremećaja kretanja, u ovom se trenutku ne može zaključiti da olanzapin dovodi do manje učestalosti tardivne diskinezije i/ili ostalih tardivnih ekstrapiramidalnih sindroma.

⁷ Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje zabilježeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

⁸ U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana, koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30% bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom početnom vrijednosti prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila općenito blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

⁹ Nuspojava je identificirana iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

¹⁰ Procijenjeno na temelju izmjerenih vrijednosti iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

¹¹ Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

¹² Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je

određena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja vrijednosti glukoze u krvi smanjila se nakon 6 mjeseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima u starijih bolesnika s demencijom, liječenje olanzapinom bilo je povezano s povišenom incidencijom smrti i cerebrovaskularnih nuspojava u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.4). Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su poremećen hod i padanje. Često su uočeni pneumonija, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vizualne halucinacije i urinarna inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psihozom uzrokovanom lijekom (agonisti dopamina) povezanom s Parkinsonovom bolešću, vrlo često je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija i češće nego s placebom.

U jednom kliničkom ispitivanju u bolesnika s bipolarnom manijom, kombinacijska terapija valproata i olanzapina uzrokovala je pojavu neutropenije od 4,1%. Faktor koji je tome pridonio mogle su biti visoke razine valproata u plazmi. Olanzapin primijenjen s litijem ili valproatom rezultirao je povećanim razinama ($\geq 10\%$) tremora, suhoće usta, povećanjem apetita i povećanjem tjelesne težine. Poremećaji govora također su često zabilježeni. Tijekom liječenja olanzapinom u kombinaciji s litijem ili divalproeksom, porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne pojavio se u 17,4% bolesnika tijekom akutnog liječenja (do 6 tjedana). Dugotrajno liječenje olanzapinom (do 12 mjeseci) zbog prevencije relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem bilo je povezano s povećanjem tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine u 39,9% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave zabilježene s većom učestalosti u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13-17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine ($\geq 7\%$) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i omjer adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedana) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Vrlo često:</i> Povećanje tjelesne težine ¹³ , povišene razine triglicerida ¹⁴ , povećani apetit <i>Često:</i> Povišene razine kolesterola ¹⁵
Poremećaji živčanog sustava <i>Vrlo često:</i> Sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju)
Poremećaji probavnog sustava <i>Često:</i> Suha usta
Poremećaji jetre i žuči <i>Vrlo često:</i> Povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4)
Pretrage <i>Vrlo često:</i> smanjenje ukupnog bilirubina, povećan GGT, povišene razine prolaktina u plazmi ¹⁶

¹³ Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 22 dana), povećanje tjelesne težine $\geq 7\%$ od početne tjelesne težine (kg) bilo je vrlo često (40,6%), porast $\geq 15\%$ od početne tjelesne težine bio je čest (7,1%), a $\geq 25\%$ bio je čest (2,5%). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4% bolesnika povećala se tjelesna težina $\geq 7\%$, u 55,3% $\geq 15\%$, a u 29,1% bolesnika tjelesna težina se povećala $\geq 25\%$ od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

¹⁴ Uočeno za normalne početne razine triglicerida natašte ($< 1,016$ mmol/l) koje su porasle na visoke razine ($\geq 1,467$ mmol/l) i promjene vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Često su uočene promjene ukupnog kolesterola natašte od normalnih početnih vrijednosti ($< 4,39$ mmol/l) do visokih vrijednosti ($\geq 5,17$ mmol/l). Vrlo česte su bile promjene ukupnih razina kolesterola natašte od graničnih početnih vrijednosti ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) do visokih ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Povišene razine prolaktina u plazmi zabilježene su u 47,4% adolescentnih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija $>10\%$) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizatriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posljedice predoziranja obuhvaćaju delirij, konvulzije, komu, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratornu depresiju, aspiraciju, hipertenziju ili hipotenziju, srčane aritmije ($< 2\%$ slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni arrest. Zabilježeni su i smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali opisano je i preživljavanje nakon akutnog predoziranja od oko 2 g oralnog olanzapina.

Liječenje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci liječenja predoziranja (npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspoloživost olanzapina za 50 do 60%.

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potpore respiratorne funkcije. Ne koristite epinefrin, dopamin ili druge simpatomimetike s beta-agonističkim djelovanjem jer beta stimulacija može pogoršati hipotenziju. Za otkrivanje mogućih aritmija neophodno je kardiovaskularno praćenje. Pažljivi liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05AH03.

Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje farmakološki profil širokog spektra preko brojnih receptorskih sustava.

U prekliničkim ispitivanjima, olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore ($K_i < 100$ nM) serotonina 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinergičke muskarinske receptore M₁-M₅; α_1 adrenergičke; i histaminske H₁ receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske 5HT₂ nego dopaminske D₂ receptore te veće djelovanje na 5HT₂ nego D₂ u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) puteve uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET), jednostruka oralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja 5HT_{2A} nego dopaminskih D₂ receptora. Osim toga, ispitivanje jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) snimanja u bolesnika sa shizofrenijom otkrila su da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D₂ receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klopazapin.

Klinička djelotvornost

U dva od dva placebom kontrolirana ispitivanja te u dva od tri usporedna kontrolirana ispitivanja s preko 2900 bolesnika sa shizofrenijom koji su imali i pozitivne i negativne simptome olanzapin je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem negativnih i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (srednja početna vrijednost 16,6 po Montgomery-Asberg ljestvici depresije), prospektivna sekundarna analiza vrijednosti promjene raspoloženja od početnog do krajnjeg pokazala je statistički značajno poboljšanje ($p=0,001$) u korist olanzapina (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1).

U bolesnika s manijom ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja, olanzapin je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo i valproat seminatrij (divalproeks) u smanjenju simptoma manije tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao komparativne rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu dijela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom), rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litija ili valproata nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnom krajnjem ishodu relapsa bipolarnog poremećaja. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u sprječavanju relapsa manije ili relapsa depresije.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa epizode manije, bolesnici koji su postigli remisiju kombinacijom olanzapina i litija te su potom bili randomizirani u skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarnog ishoda relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0%, litij 38,3%; $p=0,055$).

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji

su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat), dugotrajna istodobna terapija olanzapina s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna za litij ili valproat primijenjene u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranom prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u shizofreniji (6 tjedana) i manije povezane s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), obuhvaćajući manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao kao fleksibilna doza koja je započinjala s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom, u adolescenata je primijećen veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Veličine promjena vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci iz kontroliranih ispitivanja o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Olanzapin raspadljiva tableta za usta je bioekvivalent tabletama olanzapina, sa sličnom stopom i opsegom apsorpcije. Olanzapin raspadljive tablete za usta mogu se koristiti kao alternativa tabletama olanzapina.

Apsorpcija

Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog lijeka u odnosu na intravenoznu primjenu nije ustanovljena.

Distribucija

Vezanje olanzapina na proteine u plazmi bilo je oko 93% preko raspona koncentracije od oko 7 do oko 1000 ng/ml. Olanzapin se prvenstveno veže na albumin i α_1 -acidni-glikoprotein.

Biotransformacija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putevima. Glavni cirkulirajući metabolit je 10-N-glukuronid, koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose stvaranju N-desmetil i 2-hidroksimetil metabolita te u ispitivanjima na životinjama oba pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije olanzapina u zdravih ispitanika nakon peroralne primjene varira ovisno o dobi i spolu.

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i stariji) u odnosu na mlađe ispitanike prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produženo (51,8 u odnosu na 33,8 sati), a klirens je bio smanjen (17,5 u odnosu na 18,2 l/sat). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom, u dobi od 65 godina, doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim razlikovnim profilom nuspojava.

U žena je prosječno poluvrijeme eliminacije nešto duže u odnosu na muškarce (36,7 u odnosu na 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 u odnosu na 27,3 l/sat). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je u ženskih bolesnika (n=467) pokazao profil sigurnosti usporediv s onim u muških bolesnika (n=869).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) nije bilo značajne razlike u odnosu na zdrave ispitanike u prosječnom poluvremenu eliminacije (37,7 u odnosu na 32,4 sata) ili klirensu (21,2 u odnosu na 25,0 l/sat). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se oko 57% olanzapina označenog radioizotopom pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

Pušenje

Prosječno poluvrijeme eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bilo je duže nego u ispitanika pušača (38,6 u odnosu na 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 u odnosu na 27,7 l/sat).

Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, veličina utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvrijeme olanzapina malena je u usporedbi s ukupnom varijabilnosti među pojedincima.

U ispitivanju na bijelcima, Japancima i Kinezima nisu postojale razlike u farmakokinetičkim parametrima između ove tri populacije.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (u dobi od 13 do 17 godina): farmakokinetika olanzapina je slična između adolescenata i odraslih. U kliničkim ispitivanjima, prosječna izloženost olanzapinu bila je približno 27% viša u adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (jedna doza)

Znakovi oralne toksičnosti u glodavaca bili su karakteristični za snažne neuroleptičke spojeve: hipoaktivnost, koma, tremor, kloničke konvulzije, salivacija te smanjena tjelesna težina. Medijan letalnih doza bio je približno 210 mg/kg (miševi), odnosno 175 mg/kg (štakori). Psi su podnosili pojedinačne oralne doze do 100 mg/kg bez smrtnog ishoda. Klinički znakovi uključivali su sedaciju, ataksiju, tremore, ubrzani rad srca, otežano disanje, miozu i anoreksiju. U majmuna je pojedinačna oralna doza do 100 mg/kg dovodila do prostracije, a u većim dozama do polusvjesnog stanja.

Toksičnost ponavljane doze

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima, prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava (SZS), antikolinergični učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

Hematološka toksičnost:

U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora. Međutim, nije nađena citotoksičnost na koštanoj srži. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih s 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo nuspojava na matičnim i proliferacijskim stanicama koštane srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora. Na cikluse estrusa u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi),

a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastoj u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

Mutagenost

Olanzapin nije bio mutagen ili klastogen u punom rasponu standardnih testova koji su uključivali testove bakterijske mutacije te *in vitro* i *in vivo* testove na sisavcima.

Karcinogenost

Na temelju rezultata ispitivanja u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije karcinogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol
Celuloza, mikrokristalična
Krospovidon
Hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana
Aspartam
Kalcijev silikat
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Zalasta raspadljive tablete za usta dostupne su u kutijama od 14, 28, 35, 56 ili 70 tableta u blisterima (Al/OPA/Al/PVC).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zalasta 5 mg raspadljive tablete za usta
EU/1/07/415/032-036

Zalasta 7,5 mg raspadljive tablete za usta
EU/1/07/415/037-041

Zalasta 10 mg raspadljive tablete za usta
EU/1/07/415/042-046

Zalasta 15 mg raspadljive tablete za usta
EU/1/07/415/047-051

Zalasta 20 mg raspadljive tablete za usta
EU/1/07/415/052-056

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27 rujan 2007
Datum posljednje obnove: 26 srpanj 2012

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ZALASTA 2,5 mg TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

Zalasta 2,5 mg tablete
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

14 tableta

28 tableta

35 tableta

56 tableta

70 tableta

98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

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

EU/1/07/415/057 (98 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 2,5 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 2,5 mg TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 2,5 mg tablete
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ZALASTA 5 mg TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

Zalasta 5 mg tablete
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 5 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

14 tableta

28 tableta

35 tableta

56 tableta

70 tableta

98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

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

EU/1/07/415/058 (98 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 5 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 5 mg TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 5 mg tablete
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ZALASTA 7,5 mg TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

Zalasta 7,5 mg tablete
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 7,5 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

14 tableta

28 tableta

35 tableta

56 tableta

70 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 7,5 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 7,5 mg TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 7,5 mg tablete
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ZALASTA 10 mg TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

Zalasta 10 mg tablete
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 10 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

7 tableta
14 tableta
28 tableta
35 tableta
56 tableta
70 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/415/016 (7 tableta)
EU/1/07/415/017 (14 tableta)
EU/1/07/415/018 (28 tableta)
EU/1/07/415/019 (35 tableta)
EU/1/07/415/020 (56 tableta)
EU/1/07/415/021 (70 tableta)
EU/1/07/415/059 (98 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 10 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 10 mg TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 10 mg tablete
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ZALASTA 15 mg TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

Zalasta 15 mg tablete
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 15 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

14 tableta

28 tableta

35 tableta

56 tableta

70 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 15 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 15 mg TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 15 mg tablete
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA ZALASTA 20 mg TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 20 mg tablete
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 20 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

14 tableta

28 tableta

35 tableta

56 tableta

70 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 20 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 20 mg TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 20 mg tablete
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ZALASTA 5 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA****1. NAZIV LIJEKA**

Zalasta 5 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

raspadljiva tableta za usta

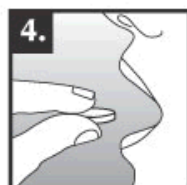
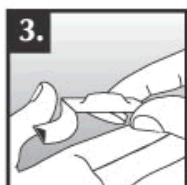
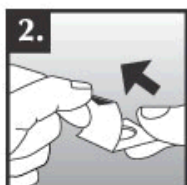
14 raspadljivih tableta za usta
28 raspadljivih tableta za usta
35 raspadljivih tableta za usta
56 raspadljivih tableta za usta
70 raspadljivih tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

1. Primite blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Progutajte tabletu sa ili bez vode.

Također možete staviti tabletu u čašu ili šalicu punu vode i odmah je popiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/415/032 (14 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/033 (28 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/034 (35 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/035 (56 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/036 (70 raspadljivih tableta za usta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 5 mg raspadljive tablete za usta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 5 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 5 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Otrgnite.
2. Odvojite.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA ZALASTA 7,5 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA****1. NAZIV LIJEKA**

Zalasta 7,5 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 7,5 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

raspadljiva tableta za usta

14 raspadljivih tableta za usta

28 raspadljivih tableta za usta

35 raspadljivih tableta za usta

56 raspadljivih tableta za usta

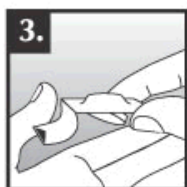
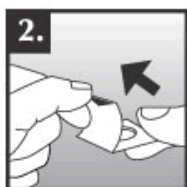
70 raspadljivih tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

1. Primate blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Progutajte tabletu sa ili bez vode.

Također možete staviti tabletu u čašu ili šalicu punu vode i odmah je popiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/415/037 (14 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/038 (28 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/039 (35 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/040 (56 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/041 (70 raspadljivih tableta za usta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 7,5 mg raspadljive tablete za usta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 7,5 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 7,5 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Otrgnite.
2. Odvojite.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA ZALASTA 10 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 10 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

raspadljiva tableta za usta

14 raspadljivih tableta za usta

28 raspadljivih tableta za usta

35 raspadljivih tableta za usta

56 raspadljivih tableta za usta

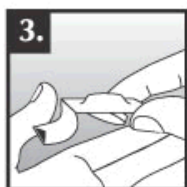
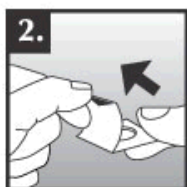
70 raspadljivih tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

1. Primite blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Progutajte tabletu sa ili bez vode.

Također možete staviti tabletu u čašu ili šalicu punu vode i odmah je popiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/415/042 (14 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/043 (28 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/044 (35 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/045 (56 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/046 (70 raspadljivih tableta za usta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 10 mg raspadljive tablete za usta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 10 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 10 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Otrgnite.
2. Odvojite.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA ZALASTA 15 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 15 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

raspadljiva tableta za usta

14 raspadljivih tableta za usta

28 raspadljivih tableta za usta

35 raspadljivih tableta za usta

56 raspadljivih tableta za usta

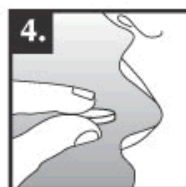
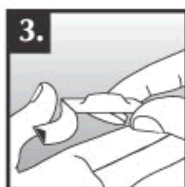
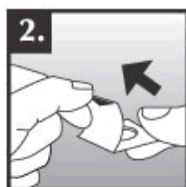
70 raspadljivih tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

1. Primate blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Progutajte tabletu sa ili bez vode.

Također možete staviti tabletu u čašu ili šalicu punu vode i odmah je popiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/415/047 (14 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/048 (28 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/049 (35 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/050 (56 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/051 (70 raspadljivih tableta za usta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 15 mg raspadljive tablete za usta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 15 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 15 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Otrgnite.
2. Odvojite.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA ZALASTA 20 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 20 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 20 mg olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

raspadljiva tableta za usta

14 raspadljivih tableta za usta

28 raspadljivih tableta za usta

35 raspadljivih tableta za usta

56 raspadljivih tableta za usta

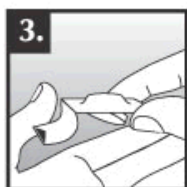
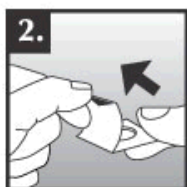
70 raspadljivih tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

1. Primite blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Progutajte tabletu sa ili bez vode.

Također možete staviti tabletu u čašu ili šalicu punu vode i odmah je popiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/415/052 (14 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/053 (28 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/054 (35 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/055 (56 raspadljivih tableta za usta)
EU/1/07/415/056 (70 raspadljivih tableta za usta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zalasta 20 mg raspadljive tablete za usta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA ZALASTA 20 mg RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA

1. NAZIV LIJEKA

Zalasta 20 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Otrgnite.
2. Odvojite.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zalasta 2,5 mg tablete
Zalasta 5 mg tablete
Zalasta 7,5 mg tablete
Zalasta 10 mg tablete
Zalasta 15 mg tablete
Zalasta 20 mg tablete
olanzapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zalasta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zalastu
3. Kako uzimati Zalastu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zalastu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zalasta i za što se koristi

Zalasta sadrži djelatnu tvar olanzapin. Zalasta pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici i koristi se za liječenje sljedećih stanja:

- Shizofrenije, bolesti sa simptomima kao što su slušna, vidna ili osjetilna priviđenja stvari koje nisu prisutne, iluzije, neuobičajena sumnjičavost i povučenost. Osobe s tom bolešću mogu se osjećati depresivno, tjeskobno ili napeto.
- Umjerenih do blagih epizoda manije, stanja sa simptomima uzbuđenja ili euforije.

Pokazalo se da Zalasta sprječava ponavljanje tih simptoma u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su epizode manije reagirale na liječenje olanzapinom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zalastu

Nemojte uzimati Zalastu

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na olanzapin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Alergijska reakcija može se prepoznati kao osip, svrbež, otečeno lice, otečene usnice ili nedostatak zraka. Ako Vam se ovo pojavi, obavijestite svog liječnika.
- Ako od ranije imate dijagnosticirane poteškoće s očima kao što su određene vrste glaukoma (povišeni očni tlak).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zalastu.

- Primjena Zalaste u starijih bolesnika s demencijom (zaboravljivošću) se ne preporučuje jer mogu nastati teške nuspojave.
- Lijekovi ove vrste mogu uzrokovati pojavu neuobičajenih pokreta, uglavnom lica ili jezika. Ako Vam se ovo pojavi nakon uzimanja Zalaste, obratite se svom liječniku.
- Vrlo rijetko, lijekovi ovog tipa uzrokuju kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja,

ukočenosti mišića te omamljenosti ili pospanosti. Ako do ovog dođe, odmah se obratite svom liječniku.

- Zapaženo je povećanje tjelesne težine u bolesnika koji uzimaju Zalastu. Sa svojim liječnikom redovito provjeravajte svoju tjelesnu težinu. Po potrebi razmotrite da Vas liječnik uputi nutricionistu ili zatražite pomoć oko planiranja prehrane.
- U bolesnika koji uzimaju Zalastu uočena je visoka razina šećera i masnoća u krvi (trigliceridi i kolesterol). Prije početka uzimanja Zalaste te redovito tijekom liječenja, liječnik bi Vam trebao obaviti krvne pretrage kako bi provjerio razinu šećera i određenih masnoća u krvi.
- Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili netko drugi u Vašoj obitelji u prošlosti imali krvne ugruške, budući da su lijekovi poput ovih povezani sa stvaranjem krvnih ugrušaka.

Ako bolujete od bilo koje od sljedećih bolesti, obavijestite svog liječnika što je prije moguće:

- Moždani udar ili "mali" moždani udar (kratkotrajni simptomi moždanog udara)
- Parkinsonova bolest
- Tegobe s prostatom
- Zatvor crijeva (paralitički ileus)
- Bolest jetre ili bubrega
- Poremećaji krvi
- Bolest srca
- Šećerna bolest
- Napadaji.
- Ako znate da možda imate nedovoljno soli u organizmu kao posljedicu dugotrajnog teškog proljeva i povraćanja ili zbog uzimanja diuretika (tableta za izlučivanje vode iz organizma).

Ako bolujete od zaboravljivosti (demencije), a imali ste moždani udar ili "manji" moždani udar, Vi ili Vaš skrbnik/rođak morate o tome obavijestiti liječnika.

Ako ste stariji od 65 godina liječnik će Vam, kao rutinsku mjeru opreza, redovito kontrolirati krvni tlak.

Djeca i adolescenti

Zalasta nije za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zalasta

Tijekom uzimanja Zalaste, druge lijekove uzimajte samo ako Vam liječnik kaže da to možete. Ako uzimate Zalastu u kombinaciji s antidepresivima ili lijekovima za tjeskobu ili lijekovima koji Vam pomažu zaspati (trankvilizeri), možete se osjećati pospano.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite posebno svog liječnika ako uzimate:

- lijekove protiv Parkinsonove bolesti,
- karbamazepin (antiepileptik i stabilizator raspoloženja), fluvoksamin (antidepresiv) ili ciprofloksacin (antibiotik) - možda će biti potrebno promijeniti dozu Zalaste.

Zalasta s alkoholom

Nemojte piti alkohol tijekom uzimanja Zalaste, jer u kombinaciji s alkoholom može Vam izazvati pospanost.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne biste smjeli uzimati ovaj lijek dok dojite, jer se male količine lijeka Zalasta mogu izlučiti u majčino mlijeko.

Sljedeći simptomi mogu se pojaviti u novorođenčadi majki koje su koristile Zalastu u posljednjem tromjesečju (zadnja tri mjeseca trudnoće): drhtanje, ukočenost mišića i/ili slabost, pospanost,

uznemirenost, problemi s disanjem te poteškoće u hranjenju. Ako se kod Vašeg djeteta razvije bilo koji od ovih simptoma, možda ćete se trebati obratiti svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom uzimanja Zalaste postoji rizik da se osjećate pospano. Ako se ovo dogodi, nemojte upravljati vozilima niti bilo kakvim alatima ili strojevima. Obavijestite svog liječnika.

Zalasta sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Zalastu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam reći koliko tableta Zalaste trebate uzeti i koliko ćete ih dugo nastaviti uzimati. Dnevna doza Zalaste iznosi između 5 mg i 20 mg. Ako Vam se simptomi vrate, posavjetujte se sa svojim liječnikom, ali nemojte prestati uzimati Zalastu dok Vam liječnik to ne kaže.

Zalasta tablete morate uzimati jednom dnevno pridržavajući se savjeta svog liječnika. Pokušajte uzimati tablete svaki dan u isto vrijeme. Nije važno uzimate li lijek s hranom ili bez nje. Tablete morate progutati cijele s vodom.

Ako uzmete više Zalaste nego što ste trebali

Bolesnici koji su uzeli više Zalaste nego što su trebali imaju sljedeće simptome: ubrzani rad srca, uznemirenost/agresivnost, problemi s govorom, neuobičajeni pokreti (osobito lica ili jezika) i snižena razina svijesti. Ostali simptomi mogu biti: akutna smetenost, napadaji (epilepsija), koma, kombinacija vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti, usporavanje disanja, aspiracija, visoki krvni tlak ili niski krvni tlak, poremećaj srčanog ritma. Ako imate bilo koji od navedenih simptoma, odmah se obratite svom liječniku ili bolnici. Pokažite liječniku pakiranje tableta.

Ako ste zaboravili uzeti Zalastu

Uzmite tablete čim se sjetite. Ne uzimajte dvostruku dozu u jednom danu.

Ako prestanete uzimati Zalastu

Nemojte prestati uzimati tablete samo zato jer se osjećate bolje. Važno je da nastavite uzimati Zalastu onoliko dugo koliko Vam je liječnik rekao.

Ako naglo prestanete s uzimanjem Zalaste mogu se pojaviti simptomi poput znojenja, nesаницe, drhtanja, tjeskobe ili mučnine i povraćanja. Liječnik Vam može savjetovati da postupno smanjujete dozu prije prekida liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate:

- neuobičajene pokrete (česta nuspojava koja se može javiti u manje od 1 na 10 osoba) uglavnom na licu ili jeziku;
- krvne ugruške u venama (manje česta nuspojava koja se može pojaviti u manje od 1 na 100 osoba), posebno u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo nogu), koji može

putovati krvnim žilama do pluća uzrokujući bol u prsima i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah zatražite liječnički savjet;

- kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti (učestalost ove nuspojave ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) uključuju povećanje tjelesne težine; pospanost i povišene razine prolaktina u krvi. U ranim fazama liječenja neki bolesnici mogu osjećati omaglicu ili nesvjesticu (uz usporen rad srca), posebno pri uspravljanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja tijela. Ovo obično prolazi samo po sebi, ali ako ne prođe, javite se liječniku.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) uključuju promjene razina nekih krvnih stanica, cirkulirajućih masti u krvi te, u ranim fazama liječenja, privremena povećanja razine jetrenih enzima; povišene razine šećera u krvi i mokraći; povećanje razine mokraćne kiseline i kreatin fosfokinaze u krvi; pojačan apetit; omaglicu; nemir; nevoljno drhtanje; neuobičajene pokrete (diskinezije); zatvor; suha usta; osip; slabost; pojačani umor; zadržavanje vode u tijelu koje dovodi do otečenosti ruku, zglobova ili stopala te seksualni poremećaji kao što su smanjenje libida u muškaraca i žena ili erektilna disfunkcija u muškaraca.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) uključuju preosjetljivost (npr. oticanje u ustima i grlu, svrbež; osip); šećernu bolest ili pogoršanje šećerne bolesti, ponekad povezano s ketoacidozom (ketonima u krvi i mokraći) ili komom; napadaje, obično povezane s napadajima u povijesti bolesti (epilepsija); mišićnu ukočenost ili grč (uključujući pokrete očiju); sindrom nemirnih nogu; poteškoće s govorom; mucanje; usporeni rad srca; osjetljivost na sunčevu svjetlost; krvarenje iz nosa; nadimanje trbuha; slinjenje; gubitak pamćenja ili zaboravljivost; nemogućnost zadržavanja mokraće (inkontinencija); nemogućnost mokrenja; ispadanje kose; izostanak ili smanjenje menstruacija i promjene na grudima u muškaraca i žena, kao što je poremećaj stvaranja majčinog mlijeka ili abnormalan rast.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 1000 osoba) uključuju sniženje normalne tjelesne temperature; poremećaj rada srca; naglu neobjašnjivu smrt; upalu gušterače koja uzrokuje jaku bol u trbuhu, vrućicu i mučninu; bolest jetre koja se očituje žutilom kože i bjeloočnica; bolest mišića koja se manifestira neobjašnjivim bolovima; te produžena i/ili bolna erekcija.

Vrlo rijetke nuspojave uključuju ozbiljne alergijske reakcije poput reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). DRESS se na početku očituje simptomima nalik gripi s osipom po licu, a kasnije i proširenim osipom, visokom temperaturom, povećanim limfnih čvorovima, povišenim razinama jetrenih enzima koji su vidljivi u krvnim pretragama te povećanjem broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija).

Tijekom liječenja olanzapinom u starijih bolesnika s demencijom (zaboravljivošću) mogu nastati moždani udar, upala pluća, inkontinencija mokraće, padanje, izraziti umor, vidna priviđanja, povišenje tjelesne temperature, crvenilo kože i teškoće pri hodu. Zabilježeno je i nekoliko smrtnih slučajeva u ovoj specifičnoj skupini bolesnika.

U bolesnika koji boluju od Parkinsonove bolesti, Zalasta može pogoršati simptome.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zalastu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zalasta sadrži

- Djelatna tvar je olanzapin. Svaka tableta sadrži 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ili 20 mg olanzapina.
 - Pomoćne tvari su: laktoza hidrat, celuloza u prahu, prethodno geliran kukuruzni škrob, kukuruzni škrob, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
- Vidjeti dio 2. „Zalasta sadrži laktozu“.

Kako Zalasta izgleda i sadržaj pakiranja

Zalasta tablete od 2,5 mg su: okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute tablete s mogućim pojedinačnim žutim mrljama.

Zalasta tablete od 5 mg su: okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute tablete s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i oznakom 5.

Zalasta tablete od 7,5 mg su: okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute tablete s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i oznakom 7.5.

Zalasta tablete od 10 mg su: okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute tablete s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i oznakom 10.

Zalasta tablete od 15 mg su: okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute tablete s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i oznakom 15.

Zalasta tablete od 20 mg su: okrugle, blago bikonveksne, svijetlo žute tablete s mogućim pojedinačnim žutim mrljama i oznakom 20.

Zalasta 2,5 mg tablete: dostupne su u kutijama od 14, 28, 35, 56, 70 i 98 tableta u blisteru.

Zalasta 5 mg tablete: dostupne su u kutijama od 14, 28, 35, 56, 70 i 98 tableta u blisteru.

Zalasta 7,5 mg tablete: dostupne su u kutijama od 14, 28, 35, 56 i 70 tableta u blisteru.

Zalasta 10 mg tablete: dostupne su u kutijama od 7, 14, 28, 35, 56, 70 i 98 tableta u blisteru.

Zalasta 15 mg tablete: dostupne su u kutijama od 14, 28, 35, 56 i 70 tableta u blisteru.

Zalasta 20 mg tablete: dostupne su u kutijama od 14, 28, 35, 56 i 70 tableta u blisteru.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvodač

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 0101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

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 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, 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 (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zalasta 5 mg raspadljive tablete za usta
Zalasta 7,5 mg raspadljive tablete za usta
Zalasta 10 mg raspadljive tablete za usta
Zalasta 15 mg raspadljive tablete za usta
Zalasta 20 mg raspadljive tablete za usta
olanzapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zalasta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zalastu
3. Kako uzimati Zalastu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zalastu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zalasta i za što se koristi

Zalasta sadrži djelatnu tvar olanzapin. Zalasta pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici i koristi se za liječenje sljedećih stanja:

- Shizofrenije, bolesti sa simptomima kao što su slušna, vidna ili osjetilna priviđenja stvari koje nisu prisutne, iluzije, neuobičajena sumnjičavost i povučенost. Osobe s tom bolešću mogu se osjećati depresivno, tjeskobno ili napeto.
- Umjerenih do blagih epizoda manije, stanja sa simptomima uzbuđenja ili euforije.

Pokazalo se da Zalasta sprječava ponavljanje tih simptoma u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su epizode manije reagirale na liječenje olanzapinom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zalastu

Nemojte uzimati Zalastu

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na olanzapin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Alergijska reakcija može se prepoznati kao osip, svrbež, otečeno lice, otečene usnice ili nedostatak zraka. Ako Vam se ovo pojavi, obavijestite svog liječnika.
- Ako od ranije imate dijagnosticirane poteškoće s očima kao što su određene vrste glaukoma (povišeni očni tlak).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zalastu.

- Primjena Zalaste u starijih bolesnika s demencijom (zaboravljivošću) se ne preporučuje jer mogu nastati teške nuspojave.
- Lijekovi ove vrste mogu uzrokovati pojavu neuobičajenih pokreta, uglavnom lica ili jezika. Ako Vam se ovo pojavi nakon uzimanja Zalaste, obratite se svom liječniku.
- Vrlo rijetko, lijekovi ovog tipa uzrokuju kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića te omamljenosti ili pospanosti. Ako do ovog dođe, odmah se obratite svom

liječniku.

- Zapaženo je povećanje tjelesne težine u bolesnika koji uzimaju Zalastu. Sa svojim liječnikom redovito provjeravajte svoju tjelesnu težinu. Po potrebi razmotrite da Vas liječnik uputi nutricionistu ili zatražite pomoć oko planiranja prehrane.
- U bolesnika koji uzimaju Zalastu uočena je visoka razina šećera i masnoća u krvi (trigliceridi i kolesterol). Prije početka uzimanja Zalaste te redovito tijekom liječenja, liječnik bi Vam trebao obaviti krvne pretrage kako bi provjerio razinu šećera i određenih masnoća u krvi.
- Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili netko drugi u Vašoj obitelji u prošlosti imali krvne ugruške, budući da su lijekovi poput ovih povezani sa stvaranjem krvnih ugrušaka.

Ako bolujete od bilo koje od sljedećih bolesti, obavijestite svojeg liječnika što je prije moguće:

- Moždani udar ili “mali” moždani udar (kratkotrajni simptomi moždanog udara)
- Parkinsonova bolest
- Tegobe s prostatom
- Zatvor crijeva (paralitički ileus)
- Bolest jetre ili bubrega
- Poremećaji krvi
- Bolest srca
- Šećerna bolest
- Napadaji
- Ako znate da možda imate nedovoljno soli u organizmu kao posljedicu dugotrajnog teškog proljeva i povraćanja ili zbog uzimanja diuretika (tableta za izlučivanje vode iz organizma).

Ako bolujete od zaboravljivosti (demencije), a imali ste moždani udar ili “manji” moždani udar, Vi ili Vaš skrbnik/rođak morate o tome obavijestiti liječnika.

Ako ste stariji od 65 godina liječnik će Vam, kao rutinsku mjeru opreza, redovito kontrolirati krvni tlak.

Djeca i adolescenti

Zalasta nije za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zalasta

Tijekom uzimanja Zalaste, druge lijekove uzimajte samo ako Vam liječnik kaže da to možete. Ako uzimate Zalastu u kombinaciji s antidepresivima ili lijekovima za tjeskobu ili lijekovima koji Vam pomažu zaspati (trankvilizeri), možete se osjećati pospano.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite posebno svog liječnika ako uzimate:

- lijekove protiv Parkinsonove bolesti,
- karbamazepin (antiepileptik i stabilizator raspoloženja), fluvoksamin (antidepresiv) ili ciprofloksacin (antibiotik) - možda će biti potrebno promijeniti dozu Zalaste.

Zalasta s alkoholom

Nemojte piti alkohol tijekom uzimanja Zalaste, jer u kombinaciji s alkoholom može Vam izazvati pospanost.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne biste smjeli uzimati ovaj lijek dok dojite, jer se male količine lijeka Zalasta mogu izlučiti u majčino mlijeko.

Sljedeći simptomi mogu se pojaviti u novorođenčadi majki koje su koristile Zalastu u posljednjem tromjesečju (zadnja tri mjeseca trudnoće): drhtanje, ukočenost mišića i/ili slabost, pospanost, uznemirenost, problemi s disanjem te poteškoće u hranjenju. Ako se kod Vašeg djeteta razvije bilo

koji od ovih simptoma, možda ćete se trebati obratiti svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom uzimanja Zalaste postoji rizik da se osjećate pospano. Ako se ovo dogodi, nemojte upravljati vozilima niti bilo kakvim alatima ili strojevima. Obavijestite svog liječnika.

Zalasta sadrži aspartam

Ovaj lijek sadrži 0,50 mg aspartama u svakoj 5 mg raspadljivoj tableti za usta.

Ovaj lijek sadrži 0,75 mg aspartama u svakoj 7,5 mg raspadljivoj tableti za usta.

Ovaj lijek sadrži 1,00 mg aspartama u svakoj 10 mg raspadljivoj tableti za usta.

Ovaj lijek sadrži 1,50 mg aspartama u svakoj 15 mg raspadljivoj tableti za usta.

Ovaj lijek sadrži 2,00 mg aspartama u svakoj 20 mg raspadljivoj tableti za usta.

Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

3. Kako uzimati Zalastu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

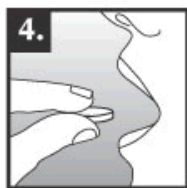
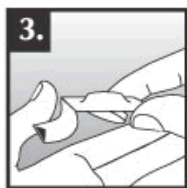
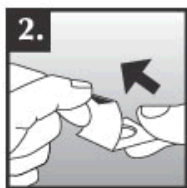
Liječnik će Vam reći koliko tableta Zalaste trebate uzeti i koliko ćete ih dugo uzimati. Dnevna doza Zalaste iznosi između 5 mg i 20 mg. Ako Vam se simptomi vrate, posavjetujte se sa svojim liječnikom, ali nemojte prestati uzimati Zalastu dok Vam liječnik to ne kaže.

Zalasta tablete morate uzimati jednom dnevno pridržavajući se savjeta svog liječnika. Pokušajte uzimati tablete svaki dan u isto vrijeme. Nije važno uzimate li lijek s hranom ili bez nje.

Kako uzimati Zalastu

Zalasta tablete lako se lome te s njima treba pažljivo rukovati. Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti. Za vađenje tablete iz pakiranja:

1. Primite blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Tableta se već za nekoliko sekundi počinje otapati u ustima i tada se može progutati sa ili bez vode. Prije stavljanja tablete na jezik Vaša usta moraju biti prazna.

Tabletu također možete staviti u čašu punu vode. Odmah popijte.

Ako uzmete više Zalaste nego što ste trebali

Bolesnici koji su uzeli više Zalaste nego što su trebali imaju sljedeće simptome: ubrzani rad srca, uznemirenost/agresivnost, problemi s govorom, neuobičajeni pokreti (osobito lica ili jezika) i snižena razina svijesti. Ostali simptomi mogu biti: akutna smetenost, napadaji (epilepsija), koma, kombinacija

vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti, usporavanje disanja, aspiracija, visoki krvni tlak ili niski krvni tlak, poremećaj srčanog ritma. Ako imate bilo koji od gornjih simptoma, odmah se obratite svom liječniku ili bolnici. Pokažite liječniku pakiranje tableta.

Ako ste zaboravili uzeti Zalastu

Uzmite tablete čim se sjetite. Ne uzimajte dvostruku dozu u jednom danu.

Ako prestanete uzimati Zalastu

Nemojte prestati uzimati tablete samo zato jer se osjećate bolje. Važno je da nastavite uzimati Zalastu onoliko dugo koliko Vam je liječnik rekao.

Ako naglo prestanete s uzimanjem Zalaste mogu se pojaviti simptomi poput znojenja, nesanice, drhtanja, tjeskobe ili mučnine i povraćanja. Liječnik Vam može savjetovati da postupno smanjujete dozu prije prekida liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate:

- neuobičajene pokrete (česta nuspojava koja se može javiti u manje od 1 na 10 osoba) uglavnom na licu ili jeziku;
- krvne ugruške u venama (manje česta nuspojava koja se može pojaviti u manje od 1 na 100 osoba), posebno u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo nogu), koji može putovati krvnim žilama do pluća uzrokujući bol u prsima i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah zatražite liječnički savjet;
- kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti (učestalost ove nuspojave ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) uključuju povećanje tjelesne težine; pospanost i povišene razine prolaktina u krvi. U ranim fazama liječenja neki bolesnici mogu osjećati omaglicu ili nesvjesticu (uz usporen rad srca), posebno pri uspravljanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja tijela. Ovo obično prolazi samo po sebi, ali ako ne prođe, javite se liječniku.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) uključuju promjene razina nekih krvnih stanica, cirkulirajućih masti u krvi te, u ranim fazama liječenja, privremena povećanja razine jetrenih enzima; povišene razine šećera u krvi i mokraći; povećanje razine mokraćne kiseline i kreatin fosfokinaze u krvi; pojačan apetit; omaglicu; nemir; nevoljno drhtanje; neuobičajene pokrete (diskinezije); zatvor; suha usta; osip; slabost; pojačani umor; zadržavanje vode u tijelu koje dovodi do otečenosti ruku, zglobova ili stopala te seksualni poremećaji kao što su smanjenje libida u muškaraca i žena ili erektilne disfunkcije u muškaraca.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) uključuju preosjetljivost (npr. oticanje u ustima i grlu, svrbež; osip); šećernu bolest ili pogoršanje šećerne bolesti, ponekad povezano s ketoacidozom (ketonima u krvi i mokraći) ili komom; napadaje, obično povezane s napadajima u povijesti bolesti (epilepsija); mišićnu ukočenost ili grč (uključujući pokrete očiju); sindrom nemirnih nogu; poteškoće s govorom; mucanje; usporeni rad srca; osjetljivost na sunčevu svjetlost; krvarenje iz nosa; nadimanje trbuha; slinjenje; gubitak pamćenja ili zaboravljenost; nemogućnost zadržavanja mokraće (inkontinencija); nemogućnost mokrenja; ispadanje kose; izostanak ili smanjenje menstruacija i promjene na grudima u muškaraca i žena, kao što je poremećaj stvaranja majčinog mlijeka ili abnormalan rast.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 1000 osoba) uključuju sniženje normalne tjelesne temperature; poremećaj rada srca; naglu neobjašnjivu smrt; upalu gušterače koja uzrokuje jaku bol u

trihu, vrućicu i mučninu; bolest jetre koja se očituje žutilom kože i bjeloočnica; bolest mišića koja se manifestira neobjašnjivim bolovima; te produžena i/ili bolna erekcija.

Vrlo rijetke nuspojave uključuju ozbiljne alergijske reakcije poput reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). DRESS se na početku očituje simptomima nalik gripi s osipom po licu, a kasnije i proširenim osipom, visokom temperaturom, povećanim limfnih čvorovima, povišenim razinama jetrenih enzima koji su vidljivi u krvnim pretragama te povećanjem broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija).

Tijekom liječenja olanzapinom u starijih bolesnika s demencijom (zaboravljivošću) mogu nastati moždani udar, upala pluća, inkontinencija mokraće, padanje, izraziti umor, vidna priviđanja, povišenje tjelesne temperature, crvenilo kože i teškoće pri hodu. Zabilježeno je i nekoliko smrtnih slučajeva u ovoj specifičnoj skupini bolesnika.

U bolesnika koji boluju od Parkinsonove bolesti, Zalasta može pogoršati simptome.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zalastu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zalasta sadrži

- Djelatna tvar je olanzapin. Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ili 20 mg olanzapina.
- Pomoćne tvari su: manitol, mikrokristalična celuloza, krospondon, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, aspartam, kalcijev silikat, magnezijev stearat. Vidjeti dio 2. „Zalasta sadrži aspartam“.

Kako Zalasta izgleda i sadržaj pakiranja

Zalasta raspadljive tablete za usta od 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg su: okrugle, blago bikonveksne, žuto mramorirane tablete s mogućim pojedinačnim mrljama.

Zalasta raspadljive tablete za usta od 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg: dostupne su u kutijama od 14, 28, 35, 56 i 70 tableta u blisterima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

KPKA 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.
Tel: + 32 (0) 487 50 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

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 0101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

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 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

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

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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 (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>