

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zalasta 2,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 2,5 mg olanzapine.

Zalasta 5 mg tabletten

Elke tablet bevat 5 mg olanzapine.

Zalasta 7,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 7,5 mg olanzapine.

Zalasta 10 mg tabletten

Elke tablet bevat 10 mg olanzapine.

Zalasta 15 mg tabletten

Elke tablet bevat 15 mg olanzapine.

Zalasta 20 mg tabletten

Elke tablet bevat 20 mg olanzapine.

Hulpstof met bekend effect

Zalasta 2,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 40,4 mg lactose.

Zalasta 5 mg tabletten

Elke tablet bevat 80,9 mg lactose.

Zalasta 7,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 121,3 mg lactose.

Zalasta 10 mg tabletten

Elke tablet bevat 161,8 mg lactose.

Zalasta 15 mg tabletten

Elke tablet bevat 242,7 mg lactose.

Zalasta 20 mg tabletten

Elke tablet bevat 323,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Zalasta 2,5 mg tabletten

Tabletten zijn ronde, licht biconvexe, lichtgele tabletten met mogelijk gele spikkels.

Zalasta 5 mg tabletten

Tabletten zijn ronde, licht biconvexe, lichtgele tabletten met mogelijk gele spikkels en een "5" inscriptie.

Zalasta 7,5 mg tabletten

Tabletten zijn ronde, licht biconvexe, lichtgele tabletten met mogelijk gele spikkels en een "7.5" inscriptie.

Zalasta 10 mg tabletten

Tabletten zijn ronde, licht biconvexe, lichtgele tabletten met mogelijk gele spikkels en een "10" inscriptie.

Zalasta 15 mg tabletten

Tabletten zijn ronde, licht biconvexe, lichtgele tabletten met mogelijk gele spikkels en een "15" inscriptie.

Zalasta 20 mg tabletten

Tabletten zijn ronde, licht biconvexe, lichtgele tabletten met mogelijk gele spikkels en een "20" inscriptie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Olanzapine is bestemd voor de behandeling van schizofrenie.

Olanzapine is effectief in het handhaven van de klinische verbetering bij voortgezette behandeling van patiënten die in het beginstadium reageerden op de behandeling.

Olanzapine is bestemd voor de behandeling van matig tot ernstige manische episode.

Bij patiënten wier manische episode heeft gereageerd op behandeling met olanzapine, is olanzapine bestemd ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Schizofrenie: de aanbevolen startdosering voor olanzapine is 10 mg per dag.

Manische episode: de startdosering is 15 mg, als eenmalige dosis bij monotherapie of 10 mg dagelijks in combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

Ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis: de aanbevolen startdosis is 10 mg per dag. Bij patiënten die olanzapine hebben gekregen voor de behandeling van een manische episode, dient een behandeling ter voorkoming van een recidief te worden voortgezet met dezelfde dosis. Indien zich een nieuwe manische, gemengde, of depressieve periode voordoet, dient de therapie met olanzapine te worden voortgezet (met optimalisering van de dosis indien noodzakelijk), met aanvullende therapie om de stemmingssymptomen te behandelen, op geleide van het klinisch beeld.

Tijdens de behandeling van schizofrenie, een manische episode en ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis, kan de dagelijkse dosis worden aangepast op basis van het individuele klinisch beeld binnen een bereik van 5-20 mg per dag. Een verhoging tot een dosering hoger dan de

aanbevolen startdosering wordt uitsluitend aanbevolen na een juiste medische herbeoordeling en dient normaal gesproken alleen plaats te vinden met intervallen van niet minder dan 24 uur. Olanzapine kan worden toegediend onafhankelijk van de maaltijden, omdat de absorptie niet wordt beïnvloed door voedsel. Geleidelijk afbouwen van de dosering dient te worden overwogen wanneer de behandeling met olanzapine wordt stopgezet.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Een lagere startdosering (5 mg/dag) wordt niet routinematig aanbevolen, maar dient overwogen te worden voor personen van 65 jaar en ouder indien klinische factoren dit rechtvaardigen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie

Een lagere startdosering (5 mg) dient overwogen te worden voor deze patiënten. In geval van matige leverinsufficiëntie (cirrose, Child-Pugh Klasse A of B) dient de startdosering 5 mg te zijn en slechts met voorzichtigheid te worden verhoogd.

Rokers

De startdosering en het doseringsbereik hoeven niet routinematig aangepast te worden voor niet-rokers t.o.v. rokers. Het metabolisme van olanzapine kan geïnduceerd worden door roken. Klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de olanzapinedosis kan, indien nodig, overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Wanneer meer dan 1 factor aanwezig is die kan leiden tot een trager metabolisme (vrouwelijk geslacht, bejaarden, niet-rokerstatus) dient overwogen te worden de startdosering te verlagen. Een verhoging in dosering, indien aangewezen, dient bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden.

(Zie rubrieken 4.5 en 5.2)

Pediatrische patiënten

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar als gevolg van een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Een grotere mate van gewichtstoename, veranderingen in lipiden en prolactine zijn gemeld in kortetermijn onderzoeken bij adolescente patiënten, vergeleken met onderzoeken bij volwassen patiënten. (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten met een bekend risico op nauwekamerhoekglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens behandeling met antipsychotica kan het een aantal dagen tot enkele weken duren voordat de klinische toestand van de patiënt verbetert. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden tijdens deze periode.

Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

Door een toename in mortaliteit en het risico op CVA (cerebrovasculair accident) wordt olanzapine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (6-12 weken durend) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiegerelateerde psychose en/of gestoord gedrag, kwam het 2 keer vaker voor dat patiënten overleden wanneer ze met olanzapine werden behandeld vergeleken met placebo (3,5 % versus 1,5 %). De hogere incidentie van overlijden was niet gerelateerd aan de dosis olanzapine (gemiddelde dagdosering 4,4 mg) of de duur van de behandeling.

Risicofactoren die deze patiëntenpopulatie vatbaar kunnen maken voor verhoogde mortaliteit zijn: leeftijd > 65 jaar, dysfagie, sedatie, ondervoeding en dehydratatie, longaandoeningen (bijvoorbeeld pneumonie, met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepines. Echter, de hogere incidentie van overlijden in de groep die behandeld werd met olanzapine vergeleken met de met placebo behandelde patiënten was onafhankelijk van deze risicofactoren.

In dezelfde klinische onderzoeken waren cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld CVA, beroerte, transient ischemic attack [TIA]), waaronder gevallen met dodelijke afloop, gemeld. Er was een 3-voudige toename in cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met olanzapine vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld (1,3 % versus 0,4 %, respectievelijk). Alle olanzapine- en placebobehandelde patiënten die een cerebrovasculaire bijwerking hadden ervaren, hadden voorafgaand aan deze bijwerking bestaande risicofactoren. Leeftijd > 75 jaar en vasculair/gemengde dementie werden geïdentificeerd als risicofactoren voor cerebrovasculaire bijwerkingen geassocieerd met olanzapinebehandeling. De werkzaamheid van olanzapine was niet bewezen in deze onderzoeken.

Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van een door geneesmiddelen geïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van de parkinsonsymptomen en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo (zie rubriek 4.8), en olanzapine was niet effectiever dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen. In deze onderzoeken was het vereist dat patiënten in het begin stabiel waren op de laagste effectieve dosis van antiparkinsongeneesmiddelen (dopamineagonist) en gedurende het gehele onderzoek dezelfde antiparkinsongeneesmiddelen bleven gebruiken in dezelfde dosering. Olanzapine werd gestart met 2,5 mg/dag en opgebouwd tot een maximum van 15 mg/dag, gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

Maligne Neurolepticasyndroom(MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die geassocieerd wordt met antipsychotica. Zeldzame gevallen, gemeld als MNS, zijn ook ontvangen in relatie tot olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale status en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en cardiale dysritmie). Bijkomende verschijnselen kunnen zijn een verhoogd creatinefosfokinase, myoglobininurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Wanneer een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die duiden op MNS, of onverklaarde hoge koorts heeft zonder aanvullende klinische verschijnselen van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling van of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is soms gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn. Geadviseerd wordt om patiënten klinisch adequaat te volgen zoals beschreven wordt in de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld door het meten van bloedglucose bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna jaarlijks. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief Zalasta, dienen te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte). Patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op tekenen van verslechtering van de glucosecontrole. Daarnaast dient ook regelmatig het gewicht te worden gecontroleerd, bijvoorbeeld bij baseline, 4, 8 en 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna ieder kwartaal.

Lipidenveranderingen

Ongewenste veranderingen in de lipiden zijn gezien bij met olanzapine behandelde patiënten in placebogecontroleerd klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat gereguleerd te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief Zalasta, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op lipiden in

overeenstemming met gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna iedere 5 jaar.

Anticholinergische activiteit

Hoewel olanzapine *in vitro* een anticholinerge activiteit vertoonde, toonden de klinische onderzoeken een lage incidentie van dergelijke gevallen. Aangezien klinische ervaring met olanzapine bij patiënten die lijden aan een bijkomende aandoening beperkt is, wordt geadviseerd dit met voorzichtigheid voor te schrijven aan patiënten met prostaathypertrofie of paralytische ileus en aanverwante aandoeningen.

Hepatische functie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT) werden vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden en deze waarden dienen periodiek te worden gecontroleerd bij patiënten met verhoogde ALAT en/of ASAT; bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen; bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die behandeld worden met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen waarin hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is gediagnosticeerd dient de behandeling te worden gestaakt.

Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen, om welke reden dan ook, bij patiënten met co-medicatie waarvan bekend is dat deze neutropenie kan veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, bij patiënten met beenmergdepressie t.g.v. een bijkomende ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofilie of met myeloproliferatieve ziekte. Bij gelijktijdige toediening van olanzapine met valproaat is vaak neutropenie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Beëindiging van de behandeling

Acute symptomen zoals transpireren, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zelden gemeld ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$) wanneer olanzapine abrupt wordt gestaakt.

QT-interval

In klinisch onderzoek werd een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF] ≥ 500 milliseconden [msec] op een willekeurig moment na baseline bij patiënten met een baseline QTcF < 500 msec) soms (0,1 tot 1 %) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine zonder een significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met placebo behandelde patiënten. Er is echter voorzichtigheid geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Trombo-embolie

Een tijdelijk verband tussen behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie is soms ($\geq 0,1\%$ en $< 1\%$) gemeld. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze trombo-embolie en behandeling met olanzapine. Echter, aangezien patiënten met schizofrenie vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE (bijvoorbeeld immobilisatie van patiënten) te worden geïdentificeerd en preventieve maatregelen dienen te worden genomen.

Algemene werking op het zenuwstelsel

Aangezien olanzapine voornamelijk op het centrale zenuwstelsel werkt, is voorzichtigheid geboden wanneer het in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen dan wel alcohol wordt gebruikt. Omdat het *in vitro* dopamineantagonisme vertoont, kan olanzapine de effecten van directe en indirecte dopamineagonisten tegenwerken.

Convulsies

Olanzapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van

convulsies of voor wie factoren gelden die de convulsiedrempel kunnen verlagen. Het optreden van convulsies is soms gemeld bij patiënten die worden behandeld met olanzapine. In de meeste van deze gevallen werden een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld.

Tardieve dyskinesie

In vergelijkende onderzoeken van één jaar of minder werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van behandelingsgerelateerde dyskinesie. Het risico op tardieve dyskinesie neemt echter toe bij langdurige therapie; als er daarom klachten of symptomen van tardieve dyskinesie optreden bij een patiënt die olanzapine gebruikt, dient een verlaging van de dosering of staking overwogen te worden. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs verschijnen na het staken van de behandeling.

Orthostatische hypotensie

Tijdens klinische onderzoeken met olanzapine werd orthostatische hypotensie af en toe waargenomen bij ouderen. Het wordt aanbevolen de bloeddruk regelmatig te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Plotselinge hartdood

In rapporten na het op de markt brengen van olanzapine is het optreden van plotselinge hartdood gerapporteerd bij patiënten met olanzapine. In een retrospectieve observationele cohortstudie was de kans op vooronderstelde plotselinge hartdood bij patiënten behandeld met olanzapine ongeveer twee keer zo groot als bij patiënten die geen antipsychotica gebruikten. In de studie was het risico van olanzapine vergelijkbaar met het risico van atypische antipsychotica die in een samengevoegde analyse waren geïncorporeerd.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten. Onderzoeken bij patiënten tussen 13-17 jaar lieten diverse ongewenste bijwerkingen zien, zoals gewichtstoename, veranderingen in metabole parameters en toename van prolactinespiegels (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Lactose

Zalasta tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

Aangezien olanzapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2, kunnen stoffen die dit isoenzym specifiek kunnen induceren of remmen, de farmacokinetiek van olanzapine beïnvloeden.

Inductie van CYP1A2

Het metabolisme van olanzapine kan worden geïnduceerd door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot verminderde concentraties van olanzapine. Er is slechts lichte tot matige verhoging van de klaring van olanzapine waargenomen. De klinische consequenties zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de dosis olanzapine kan, indien noodzakelijk, overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Remming van CYP1A2

Van fluvoxamine, een specifieke CYP1A2-remmer, is aangetoond dat het metabolisme van olanzapine significant remt. De gemiddelde toename in de C_{max} van olanzapine, volgend op fluvoxamine, was 54 % bij vrouwelijke niet-rokers en 77 % bij mannelijke rokers. De gemiddelde toename van de AUC van olanzapine, was respectievelijk 52 % en 108 %. Een lagere startdosis van olanzapine dient te worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine of enige andere CYP1A2-remmers gebruiken, zoals ciprofloxacine. Een lagere dosis olanzapine dient te worden overwogen als wordt begonnen met een behandeling met een remmer van CYP1A2.

Verminderde biologische beschikbaarheid

Geactiveerde kool vermindert de biologische beschikbaarheid van oraal olanzapine met 50 tot 60 % en moet ten minste 2 uur voor of na olanzapine worden ingenomen.

Van fluoxetine (een remmer van CYP2D6), een enkele dosis antacidum (aluminium, magnesium) of cimetidine is niet aangetoond dat deze de farmacokinetiek van olanzapine significant beïnvloeden.

Mogelijkheid van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamineagonisten.

Olanzapine remt niet de belangrijkste CYP450-iso-enzymen *in vitro* (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Er wordt dus geen specifieke interactie verwacht, zoals bevestigd met behulp van *in-vivo*-onderzoeken waar geen remming van het metabolisme van de volgende actieve stoffen werd gevonden: tricyclische antidepressiva (die voornamelijk de CYP2D6-route vertegenwoordigen), warfarine (CYP2C9), theofylline (CYP1A2) of diazepam (CYP3A4 en 2C19).

Olanzapine liet geen interactie zien wanneer het gelijktijdig werd toegediend met lithium of biperideen.

Therapeutische controle van de valproaatplasma'spiegels gaf geen indicatie dat aanpassing van de valproaatdosis noodzakelijk is na de start van gelijktijdige toediening van olanzapine.

Algemene werking op het zenuwstelsel

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die alcohol gebruiken of geneesmiddelen krijgen die depressie van het centrale zenuwstelsel kunnen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van olanzapine met antiparkinsongeneesmiddelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

QTc-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer olanzapine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate, goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen beschikbaar. Patiënten dienen te worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij zwanger raken of zwanger willen worden tijdens de behandeling met olanzapine. Desondanks, omdat de humane ervaring beperkt is, dient olanzapine slechts gebruikt te worden tijdens de zwangerschap wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Pasgeboren kinderen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder olanzapine), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

In een onderzoek bij gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, werd olanzapine uitgescheiden in de moedermelk. De gemiddelde blootstelling van het kind (mg/kg) in 'steady state' werd geschat op 1,8 % van de maternale olanzapinedosis (mg/kg). Patiënten dienen te worden geadviseerd hun kind geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid bekend (zie rubriek 5.3 voor preklinische informatie).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van machines, waaronder motorvoertuigen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

De meest frequent (gezien bij $\geq 1\%$ van de patiënten) gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogde prolactine-, cholesterol-, glucose- en triglyceridespiegels (zie rubriek 4.4), glucosurie, toegenomen eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, leukopenie, neutropenie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (zie rubriek 4.4), huiduitslag, asthenie, moeheid, koorts, artralgie, verhoogde alkalische fosfatase, hoog gammaglutamyltransferase, hoog urinezuur, hoog creatinefosfokinase en oedeem.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft een overzicht met bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die zijn gemeld via spontane meldingen en tijdens de klinische onderzoeken. Binnen elke frequentie groep, worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
	Eosinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Trombocytopenie ¹¹	
Immuunsysteemaandoeningen				
		Overgevoeligheid ¹¹		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
Gewichtstoename ¹	Verhoogde cholesterolspiegels ^{2,3} Verhoogde glucosespiegels ⁴ Verhoogde triglyceridespiegels ^{2,5} Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4) ¹¹	Onderkoeling ¹²	
Zenuwstelselaandoeningen				
Somnolentie	Duizeligheid Acathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesie ⁶	Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen, een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld is ¹¹ Dystonie (inclusief oogdraaiingen) ¹¹ Tardieve dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹	Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS) (zie rubriek 4.4.) ¹² Ontwenningssverschijnselen ^{7, 12}	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		Dysartrie Stotteren ¹¹ Rusteloze benen syndroom ¹¹		
Hartaandoeningen				
		Bradycardie QT _c -verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibrillatie plotselinge dood (zie rubriek 4.4) ¹¹	
Bloedvataandoeningen				
Orthostatische hypotensie ¹⁰		Trombo-embolie (inclusief longembolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
		Epistaxis ⁹		
Maagdarmsstelselaandoeningen				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief constipatie en droge mond	Opgezwollen buik ⁹ Hypersalivatie ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Lever- en galaandoeningen				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie 4.4)		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) ¹¹	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Huiduitslag	Fotosensitieve reactie Alopecia		Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				
	Artralgie ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing ¹¹		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				
				Neonataal geneesmiddel- onttrekkings- syndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
	Erectiestoornis bij mannen Verminderd libido bij	Amenorroe Vergroting van de borsten	Priapisme ¹²	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
	mannen en vrouwen	Galactorroe bij vrouwen Gynecomastie/vergroting van de borsten bij mannen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Asthenie Moeheid Oedeem Koorts ¹⁰			
Onderzoeken				
Verhoogde plasmaprolactinespiegels ⁸	Verhoogde alkalische fosfatase ¹⁰ Hoge creatinefosfokinase ¹¹ Hoge gammaglutamyltransferase ¹⁰ Hoog urinezuur ¹⁰	Verhoogde totale bilirubine		

¹ Klinisch significante gewichtstoename werd gezien bij alle Body Mass Index (BMI)-categorieën. Na kortetermijnbehandeling (mediane behandelingsduur 47 dagen) kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht na start van de behandeling zeer vaak voor (22,2%), $\geq 15\%$ van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam vaak voor (4,2%) en gewichtstoename van $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam soms voor (0,8%). Bij langdurige blootstelling (ten minste 48 weken), kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 25\%$ zeer vaak voor (respectievelijk 64,4%, 31,7% en 12,3%).

² Gemiddelde verhogingen in nuchtere lipidenwaarden (totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) waren groter bij patiënten zonder bewijs van dysregulatie van lipiden bij aanvang.

³ Er werd gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($< 5,17$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 6,2$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 6,2$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁴ Er werd gezien dat normale nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($< 5,56$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen (≥ 7 mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) naar een hoge spiegel (≥ 7 mmol/l) kwam zeer vaak voor.

⁵ Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($< 1,69$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 2,26$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 2,26$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁶ In klinische onderzoeken was de incidentie van Parkinsonisme en dystonie bij patiënten behandeld met olanzapine numeriek hoger, maar niet statistisch significant verschillend van placebo. Patiënten behandeld met olanzapine hadden een lagere incidentie van Parkinsonisme, acathisie en dystonie vergeleken met getitreeerde doses van haloperidol. Door gebrek aan gedetailleerde informatie over de voorgeschiedenis van individuele acute en tardieve extrapiramidale bewegingsstoornissen, kan men op dit ogenblik niet concluderen dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapiramidale syndromen voortbrengt.

⁷ Acute symptomen zoals zweten, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid en overgeven zijn gemeld wanneer olanzapine plotseling wordt gestaakt.

⁸ In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmaprolactineconcentraties de bovenste limiet van de normale range bij ongeveer 30 % van de met olanzapine behandelde patiënten met een

normale uitgangsprolactinewaarde. Bij de meerderheid van deze patiënten waren de verhogingen in het algemeen bescheiden en bleven beneden twee keer de bovenste limiet van de normale range.

⁹ Bijwerking geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.

¹⁰ Beoordeeld via gemeten waarden in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.

¹¹ Bijwerking geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen waarbij de frequentie is vastgesteld met gebruik van de geïntegreerde olanzapinedatabase.

¹² Bijwerking geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen met een frequentie geschat op de bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval, gebruikmakend van de geïntegreerde olanzapinedatabase.

Langdurige blootstelling (tenminste 48 weken)

Het aandeel van de patiënten die klinische significante negatieve veranderingen ondervonden met betrekking tot gewichtstoename, glucose, totaal/LDL/HDL-cholesterol of triglyceriden nam in de loop van de tijd toe. Bij volwassen patiënten die gedurende 9-12 maanden werden behandeld, was de snelheid waarmee de gemiddelde bloedglucose toenam, vertraagd na ongeveer 6 maanden.

Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

In klinische onderzoeken bij oudere patiënten met dementie werd behandeling met olanzapine in verband gebracht met een hogere incidentie van mortaliteit en cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo (zie ook 4.4).

Zeer vaak (> 10 %) voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren een abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie werden vaak (1-10 %) waargenomen.

Uit klinische onderzoeken bij patiënten met een geneesmiddelgeïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij de ziekte van Parkinson werd een verergering van de parkinsonsymptomatologie en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo.

In één klinisch onderzoek bij patiënten met bipolaire manie resulteerde de combinatietherapie van valproaat met olanzapine in een neutropenie incidentie van 4,1 %; mogelijk hebben hoge valproaatspiegels hiertoe bijgedragen. Olanzapine gaf, in combinatie met lithium of valproaat, een toename (≥ 10 %) van tremor, droge mond, toename in eetlust en gewicht. Spraakstoornis werd eveneens vaak gerapporteerd. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat werd een gewichtstoename van 7 % of meer gezien ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 17,4 % van de patiënten tijdens acute therapie (tot 6 weken).

Langtermijnbehandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van 7 % of meer ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 39,9 % van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn uitgevoerd om adolescenten te vergelijken met volwassenen, zijn gegevens uit onderzoeken met adolescenten vergeleken met die uit onderzoeken met volwassenen.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen die met grotere frequentie zijn gemeld bij adolescente patiënten (leeftijd 13-17 jaar) dan bij volwassen patiënten of bijwerkingen die enkel gemeld zijn tijdens kortetermijn klinisch onderzoek met adolescente patiënten. Klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 %) lijkt vaker op te treden in de adolescente populatie in vergelijking met volwassenen met een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het aandeel van de adolescente patiënten die een klinisch significante gewichtstoename hadden waren groter na langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) dan na blootstelling gedurende korte tijd.

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De terminologie van de frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Gewichtstoename ¹³ , verhoogde triglyceridespiegels ¹⁴ , toegenomen eetlust. Vaak: Verhoogde cholesterolspiegels ¹⁵
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak: Sedatie (met inbegrip van: hypersomnie, lethargie, slaperigheid).
Maagdarmsstelselaandoeningen Vaak: Droge mond
Lever- en galaandoeningen Zeer vaak: Verhogingen van de leveraminotransferasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4).
Onderzoeken Zeer vaak: Afgenomen totaal bilirubine, toegenomen GGT, verhoogde plasmaprolactinespiegels ¹⁶ .

¹³ Na kortetermijnbehandeling (mediane duur 22 dagen) kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht (kg) bij aanvang zeer vaak voor (40,6 %), $\geq 15\%$ van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (7,1 %) en $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (2,5 %). Bij langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) kwam 89,4 % $\geq 7\%$, 55,3 % $\geq 15\%$ en 29,1 % $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling aan.

¹⁴ Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ($< 1,016$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 1,467$ mmol/l), en dat borderline nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Er werd vaak gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($< 4,39$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 5,17$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($\geq 4,39$ mmol/l- $< 5,17$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 5,17$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

¹⁶ Verhoogde plasmaprolactinespiegels werden gemeld in 47,4 % van de adolescente patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

Zeer vaak voorkomende symptomen bij overdosering (incidentie $> 10\%$) zijn tachycardie, agitatie/agressiviteit, dysartrie, verschillende extrapiramidale symptomen en een verminderd bewustzijn variërend van sedatie tot coma.

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijke maligne neurolepticasyndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmieën ($< 2\%$ van de gevallen van overdosering) en hart- en ademstilstand. Dodelijke aflopen zijn gemeld bij acute overdoses vanaf 450 mg maar overleving is ook gemeld na acute overdosis van ongeveer 2 g olanzapine oraal.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen olanzapine. Het induceren van braken wordt niet aanbevolen. De standaardprocedures voor de behandeling van overdosering kunnen van toepassing zijn (dat wil zeggen maagspoeling, toediening van geactiveerde kool). Het is aangetoond dat de gelijktijdige toediening van geactiveerde kool de orale biologische beschikbaarheid van olanzapine

met 50 tot 60 % vermindert.

Symptomatische behandeling en controle van de vitale orgaanfuncties dienen te worden ingesteld op geleide van het klinisch beeld, waaronder behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine, of andere sympathicomimetica met beta-agonistische activiteit, omdat stimulering van de bètareceptoren de hypotensie kan verergeren. Het volgen van de cardiovasculaire functies is noodzakelijk om mogelijke aritmieën te detecteren. Zorgvuldige medische supervisie en monitoren dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, diazepines, oxazepines, thiazepines en oxepines, ATC code: N05AH03.

Farmacodynamische effecten

Olanzapine is een antipsychoticum, een middel tegen manie en een stemmingsstabilisator dat een breed farmacologisch profiel vertoont in een aantal receptorsystemen.

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten (K_i ; < 100 nM) voor serotonine 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃- en 5HT₆-receptoren, dopamine D₁-, D₂-, D₃-, D₄- en D₅-receptoren, cholinerge muscarinereceptoren (M₁-M₅), α_1 -adrenerge receptoren en histamine H₁-receptoren. Diergedragsonderzoeken met olanzapine duiden op 5HT-, dopamine-, en cholinerg antagonisme, consistent met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine vertoonde een hogere *in-vitro*-affiniteit voor serotonine 5HT₂- dan dopamine D₂-receptoren en grotere 5HT₂-activiteit dan D₂-activiteit in *in-vivo*-modellen. Electrofysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine selectief het vuren van de mesolimbische (A 10) dopaminerge neuronen reduceert, terwijl het weinig effect heeft op de striatale (A 9) banen betrokken bij motorische functies. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die voorspellend is voor antipsychotische activiteit, bij doses lager dan die welke katalepsie veroorzaken, een effect dat wijst op motorische bijwerkingen. Anders dan bij sommige andere antipsychotica neemt bij olanzapine de respons toe in een “anxiolytische” test.

In een Positron Emissie Tomografie (PET) onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een éénmalige orale dosis (10 mg) had olanzapine een grotere 5HT_{2A}-receptorbezetting dan dopamine D₂-receptorbezetting. Bovendien bleek uit een Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) onderzoek in schizofrene patiënten dat patiënten gevoelig voor olanzapine een lagere striatale D₂ bezetting hadden dan patiënten gevoelig voor sommige andere antipsychotica en risperidon, terwijl deze vergelijkbaar waren met patiënten gevoelig voor clozapine.

Klinische werkzaamheid

In 2 op 2 placebo en 2 op 3 gecontroleerde vergelijkende onderzoeken met meer dan 2900 schizofrene patiënten die zowel positieve als negatieve symptomen vertoonden werd olanzapine geassocieerd met statistisch significant grotere verbeteringen van zowel negatieve als positieve symptomen.

In een multinational, dubbelblind, vergelijkend onderzoek van schizofrenie, schizoaffectieve en aanverwante stoornissen, waarbij 1481 patiënten met verschillende graad van geassocieerde depressieve symptomen (gemiddelde uitgangswaarde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-MADRS) betrokken waren, toonde een prospectieve secundaire analyse een statistisch significante verbetering aan ($p = 0,001$) in de verandering van de gemoedsscore van uitgangswaarde tot eindwaarde, in het voordeel van olanzapine (- 6,0) ten opzichte van haloperidol (- 3,1).

Bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis vertoonde olanzapine superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo en valproaatseminatrium, terwijl de manische symptomen over een periode van 3 weken afnamen. Olanzapine vertoonde vergelijkbare

werkzaamheidresultaten qua werkzaamheid als haloperidol, uitgedrukt in de proportie patiënten die een symptomatische remissie van manie en depressie hadden bij 6 en 12 weken. In een comedicaat onderzoek waarbij patiënten ten minste 2 weken werden behandeld met lithium of valproaat, resulteerde de gelijktijdige toediening van 10 mg olanzapine in een grotere afname van symptomen van manie dan met lithium- of valproaatmonotherapie na 6 weken.

In een 12-maanden durend recidiefpreventieonderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine en vervolgens gerandomiseerd werden naar olanzapine of placebo, liet olanzapine een statistisch significante superioriteit boven placebo zien, gemeten volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief. Olanzapine liet ook een statistisch significant voordeel boven placebo zien in termen van preventie van ofwel een recidief van manie ofwel een recidief van depressie.

In een tweede 12-maanden durend recidiefpreventieonderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met een combinatie van olanzapine en lithium en vervolgens gerandomiseerd werden naar enkel olanzapine of lithium, was olanzapine statistisch niet inferieur aan lithium volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief (olanzapine 30,0 %, lithium 38,3 %; $p = 0,055$).

In een 18-maanden durend onderzoek met combinatietherapie bij patiënten met een manische of gemengde episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine in combinatie met een stemmingsstabilisator (lithium of valproaat), was langetermijn olanzapine combinatietherapie met lithium of valproaat niet statistisch significant superieur ten opzichte van enkel lithium of valproaat in het uitstellen van een bipolair recidief, gedefinieerd volgens (diagnostische) criteria van het syndroom.

Pediatrische patiënten

Gecontroleerde werkzaamheidsgegevens bij adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar) zijn beperkt tot kortetermijnstudies bij schizofrenie (6 weken) en manie geassocieerd met bipolaire I-stoornis (3 weken), waar minder dan 200 adolescenten bij betrokken waren. Olanzapine werd gebruikt in een flexibele dosering beginnend met 2,5 en oplopend tot 20 mg/dag. Tijdens de behandeling met olanzapine namen de adolescenten significant veel meer in gewicht toe dan volwassenen. De omvang van veranderingen in nuchter totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie rubriek 4.4 en 4.8) was groter bij adolescenten dan bij volwassenen. Er zijn geen gecontroleerde gegevens over het behoud van effect of over de veiligheid op de langetermijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). Informatie over langetermijnveiligheid is primair beperkt tot open label, ongecontroleerde data.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Olanzapine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening, waarbij de piek plasmaconcentraties worden bereikt na 5 tot 8 uur. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De absolute orale biologische beschikbaarheid t.o.v. intraveneuze toediening is niet vastgesteld.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van olanzapine bedroeg ongeveer 93 % over het concentratiebereik van ongeveer 7 tot ongeveer 1000 ng/ml. Het wordt voornamelijk gebonden aan albumine en α_1 -zure glycoproteïne.

Biotransformatie

Olanzapine wordt gemetaboliseerd in de lever via conjugatie en oxidatie. De belangrijkste metaboliet is het 10-N-glucuronide, dat de bloedhersenbarrière niet passeert. Cytochroom P450-CYP1A2 en P450-CYP2D6 dragen bij tot de vorming van de N-desmethyl en 2-hydroxymethyl metabolieten, die beide in onderzoeken bij dieren *in vivo* significant minder farmacologische activiteit vertoonden dan olanzapine. De overheersende farmacologische activiteit komt van de moederstof olanzapine.

Eliminatie

Na orale toediening varieerde de terminale eliminatie-halfwaardetijd van olanzapine bij gezonde

personen met leeftijd en geslacht.

De gemiddelde eliminatiehelfwaardetijd van olanzapine is bij gezonde ouderen (65 jaar en ouder) verlengd vergeleken met niet-ouderen (51,8 uur t.o.v. 33,8 uur) en de klaring was afgenomen (17,5 t.o.v. 18,2 l/uur). De farmacokinetische variabiliteit waargenomen bij ouderen valt binnen de variabiliteit bij niet-ouderen. Bij 44 schizofrene patiënten ouder dan 65 jaar was een dosis van 5 tot 20 mg niet geassocieerd met een afwijkend profiel van ongewenste effecten.

De gemiddelde eliminatiehelfwaardetijd van olanzapine is bij vrouwen enigszins verlengd (36,7 uur t.o.v. 32,3 uur) vergeleken met mannen, en de klaring was afgenomen (18,9 t.o.v. 27,3 l/uur). Echter, olanzapine (5-20 mg) vertoonde een vergelijkbaar veiligheidsprofiel bij zowel vrouwelijke (n = 467) als bij mannelijke patiënten (n = 869).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinine klaring < 10 ml/min) was er t.o.v. gezonde personen geen significant verschil in gemiddelde eliminatiehelfwaardetijd (37,7 t.o.v. 32,4 uur) of klaring (21,2 t.o.v. 25,0 l/uur). Een massabalansonderzoek toonde aan dat ongeveer 57 % van radiogelabelled olanzapine in de urine verscheen, hoofdzakelijk als metabolieten.

Leverfunctiestoornis

Een kleine studie naar het effect van een leverfunctiestoornis bij 6 personen met klinisch significante cirrose (Child-Pugh score A (n = 5) en B (n = 1)) toonde weinig effect aan op de farmacokinetiek van oraal toegediend olanzapine (enkelvoudige dosis van 2,5 – 7,5 mg): personen met een milde tot matige leverfunctiestoornis hadden een licht verhoogde systemische klaring en een snellere eliminatiehelfwaardetijd in vergelijking met personen zonder leverfunctiestoornis (n = 3). Er waren meer rokers onder de personen met cirrose (4/6; 67%) dan onder personen zonder leverfunctiestoornis (0/2; 0%).

Roken

Bij niet-rokers was t.o.v. de rokers (mannen en vrouwen) de gemiddelde eliminatiehelfwaardetijd (38,6 uur t.o.v. 30,4 uur) verlengd en de klaring (18,6 t.o.v. 27,7 l/uur) afgenomen.

De plasmaklaring van olanzapine is lager bij ouderen dan bij jongeren, in vrouwen dan in mannen en in niet-rokers dan in rokers. Echter, de grootte van de invloed van leeftijd, geslacht of roken op de klaring en helfwaardetijd van olanzapine is klein in vergelijking met de totale inter-individuele variabiliteit.

In een onderzoek van Kaukasische, Japanse en Chinese personen waren er geen verschillen in de farmacokinetische parameters tussen de drie populaties.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar): De farmacokinetiek van olanzapine is vergelijkbaar tussen adolescenten en volwassenen. In klinisch onderzoek was de gemiddelde olanzapineblootstelling bij adolescenten ongeveer 27 % hoger. Demografische verschillen tussen adolescenten en volwassenen omvatten een lager gemiddeld lichaamsgewicht en er waren minder rokers onder de adolescenten. Dergelijke factoren dragen mogelijk bij aan een hogere gemiddelde blootstelling bij adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

De symptomen van toxiciteit bij knaagdieren na orale toediening waren karakteristiek voor potente neuroleptica: hypoactiviteit, coma, tremoren, clonische convulsies, speekselvloed en gereduceerde gewichtstoename. De mediane letale doses waren ongeveer 210 mg/kg (muizen) en 175 mg/kg (ratten). Honden verdroegen eenmalige orale doses tot 100 mg/kg zonder mortaliteit. De klinische symptomen omvatten sedatie, ataxie, tremoren, verhoging van de hartfrequentie, bemoeilijkt ademhaling, miosis en anorexia. Bij apen veroorzaakten eenmalige orale doses tot 100 mg/kg prostratie, en in hogere doses, een verlaagd bewustzijn.

Toxiciteit na herhaalde toediening

Bij onderzoeken met een duur tot 3 maanden bij muizen en tot 1 jaar bij ratten en honden werden voornamelijk depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS), anticholinerge effecten en perifere hematologische stoornissen gezien. Er ontwikkelde zich tolerantie voor de CZS-depressie. Groeiparameters verminderden bij hoge doses. Bij ratten zijn reversibele effecten gezien passend bij een verhoogde prolactinespiegel. Zij omvatten een gewichtsvermindering van de ovaria en uterus en morfologische veranderingen in het vaginaal epitheel en in borstklieren.

Hematologische toxiciteit

Effecten op hematologische parameters werden gevonden in alle species, waaronder dosisafhankelijke afnamen in circulerende leukocyten in muizen en aspecifieke verlagingen van circulerende leukocyten in ratten; er was echter geen beenmergcytotoxiciteit aantoonbaar. Er ontwikkelde zich bij enkele honden die behandeld werden met 8 of 10 mg/kg/dag (totale olanzapineblootstelling [AUC] is 12-15 maal groter dan die bij een dosis van 12 mg aan de mens) reversibele neutropenie, trombocytopenie of anemie. Bij cytopenische honden werden geen ongewenste effecten waargenomen op moedercellen en prolifererende cellen in het beenmerg.

Voortplantingstoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie beïnvloedde de paringsprestatie van mannelijke ratten. Bij ratten werden de oestrus cycli beïnvloed bij doses van ten minste 1.1 mg/kg (3 maal de maximale dosis bij de mens) en de voortplantingsparameters werden beïnvloed bij doses van ten minste 3 mg/kg (9 maal de maximale dosis bij de mens). De nakomelingen van met olanzapine behandelde ratten bleken in foetale ontwikkeling vertraagd te zijn en bij deze werden voorbijgaande dalingen in activiteit gezien.

Mutageniciteit

In een volledige reeks van standaardtesten, waaronder bacteriële mutatietesten en in-vitro- en in-vivo-zoogdiertesten, was olanzapine niet mutageen noch veroorzaakte het een chromosoombreuk.

Carcinogeniteit

Op basis van de resultaten van onderzoeken bij muizen en ratten werd geconcludeerd dat olanzapine niet carcinogeen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Gepoederd cellulose
Gepregelatiniseerd maiszetmeel
Maiszetmeel
Colloïdaal silicium, watervrij
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit

geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zalasta 2,5 mg tabletten

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56, 70 of 98 tabletten in een doos.

Zalasta 5 mg tabletten

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56, 70 of 98 tabletten in een doos.

Zalasta 7,5 mg tabletten

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56 of 70 tabletten in een doos.

Zalasta 10 mg tabletten

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC, Al-folie): 7, 14, 28, 35, 56, 70 of 98 tabletten in een doos.

Zalasta 15 mg tabletten

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56 of 70 tabletten in een doos.

Zalasta 20 mg tabletten

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56 of 70 tabletten in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zalasta 2,5 mg tabletten

EU/1/07/415/001-005

EU/1/07/415/057

Zalasta 5 mg tabletten

EU/1/07/415/006-010

EU/1/07/415/058

Zalasta 7,5 mg tabletten

EU/1/07/415/011-015

Zalasta 10 mg tabletten

EU/1/07/415/016-021

EU/1/07/415/059

Zalasta 15 mg tabletten

EU/1/07/415/022-026

Zalasta 20 mg tabletten

EU/1/07/415/027-031

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2007

Datum van laatste verlenging: 26 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 5 mg orodispergeerbare tabletten
Zalasta 7,5 mg orodispergeerbare tabletten
Zalasta 10 mg orodispergeerbare tabletten
Zalasta 15 mg orodispergeerbare tabletten
Zalasta 20 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zalasta 5 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg olanzapine.

Zalasta 7,5 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 7,5 mg olanzapine.

Zalasta 10 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 10 mg olanzapine.

Zalasta 15 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 15 mg olanzapine.

Zalasta 20 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 20 mg olanzapine.

Hulpstof met bekend effect

Zalasta 5 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 0,50 mg aspartaam.

Zalasta 7,5 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 0,75 mg aspartaam.

Zalasta 10 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 1,00 mg aspartaam.

Zalasta 15 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 1,50 mg aspartaam.

Zalasta 20 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 2,00 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Zalasta 5 mg orodispergeerbare tabletten

Tabletten zijn gele, ronde, licht biconvexe, gemarbreerde tabletten met mogelijk spikkels.

Zalasta 7,5 mg orodispergeerbare tabletten

Tabletten zijn gele, ronde, licht biconvexe, gemarbreerde tabletten met mogelijk spikkels.

Zalasta 10 mg orodispergeerbare tabletten

Tabletten zijn gele, ronde, licht biconvexe, gemarbreerde tabletten met mogelijk spikkels.

Zalasta 15 mg orodispergeerbare tabletten

Tabletten zijn gele, ronde, licht biconvexe, gemarbreerde tabletten met mogelijk spikkels.

Zalasta 20 mg orodispergeerbare tabletten

Tabletten zijn gele, ronde, licht biconvexe, gemarbreerde tabletten met mogelijk spikkels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Olanzapine is bestemd voor de behandeling van schizofrenie.

Olanzapine is effectief in het handhaven van de klinische verbetering bij voortgezette behandeling van patiënten die in het beginstadium reageerden op de behandeling.

Olanzapine is bestemd voor de behandeling van matig tot ernstige manische episode.

Bij patiënten wier manische episode heeft gereageerd op behandeling met olanzapine, is olanzapine bestemd ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Schizofrenie: de aanbevolen startdosering voor olanzapine is 10 mg per dag.

Manische episode: de startdosering is 15 mg, als eenmalige dosis bij monotherapie of 10 mg dagelijks in combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

Ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis: de aanbevolen startdosis is 10 mg per dag. Bij patiënten die olanzapine hebben gekregen voor de behandeling van een manische episode, dient een behandeling ter voorkoming van een recidief te worden voortgezet met dezelfde dosis. Indien zich een nieuwe manische, gemengde, of depressieve periode voordoet, dient de therapie met olanzapine te worden voortgezet (met optimalisering van de dosis indien noodzakelijk), met aanvullende therapie om de stemmingssymptomen te behandelen, op geleide van het klinisch beeld.

Tijdens de behandeling van schizofrenie, een manische episode en ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis, kan de dagelijkse dosis worden aangepast op basis van het individuele klinisch beeld binnen een bereik van 5-20 mg per dag. Een verhoging tot een dosering hoger dan de aanbevolen startdosering wordt uitsluitend aanbevolen na een juiste medische herbeoordeling en dient normaal gesproken alleen plaats te vinden met intervallen van niet minder dan 24 uur.

Olanzapine kan worden toegediend onafhankelijk van de maaltijden, omdat de absorptie niet wordt beïnvloed door voedsel. Geleidelijk afbouwen van de dosering dient te worden overwogen wanneer de behandeling met olanzapine wordt stopgezet.

Zalasta orodispergeerbare tablet dient in de mond te worden gebracht alwaar het snel oplost in de speekselvloeistof zodat het gemakkelijk kan worden ingeslikt. Het is moeilijk om de intacte orodispergeerbare tablet in de mond te nemen. Omdat het orodispergeerbare tablet kwetsbaar is, dient het direct na het openen van de blister te worden ingenomen. Als alternatief kan het vlak voor gebruik worden gedispergeerd in een vol glas water.

Olanzapine orodispergeerbare tablet is bio-equivalent aan olanzapine tabletten met een gelijke snelheid en mate van absorptie. Het heeft dezelfde dosering en frequentie van toediening als olanzapine tabletten. Olanzapine orodispergeerbare tablet kan als alternatief worden gebruikt voor

olanzapine tabletten.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Een lagere startdosering (5 mg/dag) wordt niet routinematig aanbevolen, maar dient overwogen te worden voor personen van 65 jaar en ouder indien klinische factoren dit rechtvaardigen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie

Een lagere startdosering (5 mg) dient overwogen te worden voor deze patiënten. In geval van matige leverinsufficiëntie (cirrose, Child-Pugh Klasse A of B) dient de startdosering 5 mg te zijn en slechts met voorzichtigheid te worden verhoogd.

Rokers

De startdosering en het doseringsbereik hoeven niet routinematig aangepast te worden voor niet-rokers t.o.v. rokers. Het metabolisme van olanzapine kan geïnduceerd worden door roken. Klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de olanzapinedosis kan, indien nodig, overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Wanneer meer dan 1 factor aanwezig is die kan leiden tot een trager metabolisme (vrouwelijk geslacht, bejaarden, niet-rokerstatus) dient overwogen te worden de startdosering te verlagen. Een verhoging in dosering, indien aangewezen, dient bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden.

(Zie rubrieken 4.5 en 5.2)

Pediatrische patiënten

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar als gevolg van een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Een grotere mate van gewichtstoename, veranderingen in lipiden en prolactine zijn gemeld in kortetermijn onderzoeken bij adolescente patiënten, vergeleken met onderzoeken bij volwassen patiënten. (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten met een bekend risico op nauwekamerhoekglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens behandeling met antipsychotica kan het een aantal dagen tot enkele weken duren voordat de klinische toestand van de patiënt verbetert. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden tijdens deze periode.

Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

Door een toename in mortaliteit en het risico op CVA (cerebrovasculair accident) wordt olanzapine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (6-12 weken durend) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiegerelateerde psychose en/of gestoord gedrag, kwam het 2 keer vaker voor dat patiënten overleden wanneer ze met olanzapine werden behandeld vergeleken met placebo (3,5 % versus 1,5 %). De hogere incidentie van overlijden was niet gerelateerd aan de dosis olanzapine (gemiddelde dagdosering 4,4 mg) of de duur van de behandeling.

Risicofactoren die deze patiëntenpopulatie vatbaar kunnen maken voor verhoogde mortaliteit zijn: leeftijd > 65 jaar, dysfagie, sedatie, ondervoeding en dehydratie, longaandoeningen (bijvoorbeeld pneumonie, met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepines. Echter, de hogere incidentie van overlijden in de groep die behandeld werd met olanzapine vergeleken met de met

placebo behandelde patiënten was onafhankelijk van deze risicofactoren.

In dezelfde klinische onderzoeken waren cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld CVA, beroerte, transient ischemic attack [TIA]), waaronder gevallen met dodelijke afloop, gemeld. Er was een 3-voudige toename in cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met olanzapine vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld (1,3 % versus 0,4 %, respectievelijk). Alle olanzapine- en placebobehandelde patiënten die een cerebrovasculaire bijwerking hadden ervaren, hadden voorafgaand aan deze bijwerking bestaande risicofactoren. Leeftijd > 75 jaar en vasculair/gemengde dementie werden geïdentificeerd als risicofactoren voor cerebrovasculaire bijwerkingen geassocieerd met olanzapinebehandeling. De werkzaamheid van olanzapine was niet bewezen in deze onderzoeken.

Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van een door geneesmiddelen geïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van de parkinsonsymptomen en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo (zie rubriek 4.8), en olanzapine was niet effectiever dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen. In deze onderzoeken was het vereist dat patiënten in het begin stabiel waren op de laagste effectieve dosis van antiparkinsongeneesmiddelen (dopamineagonist) en gedurende het gehele onderzoek dezelfde antiparkinsongeneesmiddelen bleven gebruiken in dezelfde dosering. Olanzapine werd gestart met 2,5 mg/dag en opgebouwd tot een maximum van 15 mg/dag, gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

Maligne Neurolepticasyndroom(MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die geassocieerd wordt met antipsychotica. Zeldzame gevallen, gemeld als MNS, zijn ook ontvangen in relatie tot olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale status en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en cardiale dysritmie). Bijkomende verschijnselen kunnen zijn een verhoogd creatinefosfokinase, myoglobininurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Wanneer een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die duiden op MNS, of onverklaarde hoge koorts heeft zonder aanvullende klinische verschijnselen van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling van of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is soms gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn. Geadviseerd wordt om patiënten klinisch adequaat te volgen zoals beschreven wordt in de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld door het meten van bloedglucose bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna jaarlijks. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief Zalasta, dienen te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte). Patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op tekenen van verslechtering van de glucosecontrole. Daarnaast dient ook regelmatig het gewicht te worden gecontroleerd, bijvoorbeeld bij baseline, 4, 8 en 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna ieder kwartaal.

Lipidenveranderingen

Ongewenste veranderingen in de lipiden zijn gezien bij met olanzapine behandelde patiënten in placebogecontroleerd klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat gereguleerd te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief ZYPREXA, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op afwijkende lipiden in overeenstemming met gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna iedere 5 jaar.

Anticholinergische activiteit

Hoewel olanzapine *in vitro* een anticholinerge activiteit vertoonde, toonden de klinische onderzoeken een lage incidentie van dergelijke gevallen. Aangezien klinische ervaring met olanzapine bij patiënten die lijden aan een bijkomende aandoening beperkt is, wordt geadviseerd dit met voorzichtigheid voor te schrijven aan patiënten met prostaathypertrofie of paralytische ileus en aanverwante aandoeningen.

Hepatische functie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT) werden vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden, de ALAT en/of ASAT waarden dienen periodiek te worden gecontroleerd bij patiënten met verhoogde ALAT en/of ASAT waarden; bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen; bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die behandeld worden met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen waarin hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is gediagnosticeerd dient de behandeling te worden gestaakt.

Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen, om welke reden dan ook, bij patiënten met co-medicatie waarvan bekend is dat deze neutropenie kan veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, bij patiënten met beenmergdepressie t.g.v. een bijkomende ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofilie of met myeloproliferatieve ziekte. Bij gelijktijdige toediening van olanzapine met valproaat is vaak neutropenie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Beëindiging van de behandeling

Acute symptomen zoals transpireren, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zelden gemeld ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$) wanneer olanzapine abrupt wordt gestaakt.

QT-interval

In klinisch onderzoek werd een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF] ≥ 500 milliseconden [msec] op een willekeurig moment na baseline bij patiënten met een baseline QTcF < 500 msec) soms (0,1 tot 1 %) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine zonder een significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met placebo behandelde patiënten. Er is echter voorzichtigheid geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Trombo-embolie

Een tijdelijk verband tussen behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie is soms ($\geq 0,1\%$ en $< 1\%$) gemeld. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze trombo-embolie en behandeling met olanzapine. Echter, aangezien patiënten met schizofrenie vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE (bijvoorbeeld immobilisatie van patiënten) te worden geïdentificeerd en preventieve maatregelen dienen te worden genomen.

Algemene werking op het zenuwstelsel

Aangezien olanzapine voornamelijk op het centrale zenuwstelsel werkt, is voorzichtigheid geboden wanneer het in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen dan wel alcohol wordt gebruikt. Omdat het *in vitro* dopamineantagonisme vertoont, kan olanzapine de effecten van directe en indirecte dopamineagonisten tegenwerken.

Convulsies

Olanzapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of voor wie factoren gelden die de convulsiedrempel kunnen verlagen. Het optreden van convulsies is soms gemeld bij patiënten die worden behandeld met olanzapine. In de meeste van deze gevallen werden een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld.

Tardieve dyskinesie

In vergelijkende onderzoeken van één jaar of minder werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van behandelingsgerelateerde dyskinesie. Het risico op tardieve dyskinesie neemt echter toe bij langdurige therapie; als er daarom klachten of symptomen van tardieve dyskinesie optreden bij een patiënt die olanzapine gebruikt, dient een verlaging van de dosering of staking overwogen te worden. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs verschijnen na het staken van de behandeling.

Orthostatische hypotensie

Tijdens klinische onderzoeken met olanzapine werd orthostatische hypotensie af en toe waargenomen bij ouderen. Het wordt aanbevolen de bloeddruk regelmatig te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Plotselinge hartdood

In rapporten na het op de markt brengen van olanzapine is het optreden van plotselinge hartdood gerapporteerd bij patiënten met olanzapine. In een retrospectieve observationele cohortstudie was de kans op vooronderstelde plotselinge hartdood bij patiënten behandeld met olanzapine ongeveer twee keer zo groot als bij patiënten die geen antipsychotica gebruikten. In de studie was het risico van olanzapine vergelijkbaar met het risico van atypische antipsychotica die in een samengevoegde analyse waren geïnccludeerd.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten. Onderzoeken bij patiënten tussen 13-17 jaar lieten diverse ongewenste bijwerkingen zien, zoals gewichtstoename, veranderingen in metabole parameters en toename van prolactinespiegels (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Aspartaam

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met fenylketonurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

Aangezien olanzapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2, kunnen stoffen die dit isoenzym specifiek kunnen induceren of remmen, de farmacokinetiek van olanzapine beïnvloeden.

Inductie van CYP1A2

Het metabolisme van olanzapine kan worden geïnduceerd door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot verminderde concentraties van olanzapine. Er is slechts lichte tot matige verhoging van de klaring van olanzapine waargenomen. De klinische consequenties zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de dosis olanzapine kan, indien noodzakelijk, overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Remming van CYP1A2

Van fluvoxamine, een specifieke CYP1A2-remmer, is aangetoond dat het metabolisme van olanzapine significant remt. De gemiddelde toename in de C_{max} van olanzapine, volgend op fluvoxamine, was 54 % bij vrouwelijke niet-rokers en 77 % bij mannelijke rokers. De gemiddelde toename van de AUC van olanzapine, was respectievelijk 52 % en 108 %. Een lagere startdosis van olanzapine dient te worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine of enige andere CYP1A2-remmers gebruiken, zoals ciprofloxacine. Een lagere dosis olanzapine dient te worden overwogen als wordt begonnen met een behandeling met een remmer van CYP1A2.

Verminderde biologische beschikbaarheid

Geactiveerde kool vermindert de biologische beschikbaarheid van oraal olanzapine met 50 tot 60 % en

moet ten minste 2 uur voor of na olanzapine worden ingenomen.

Van fluoxetine (een remmer van CYP2D6), een enkele dosis antacidum (aluminium, magnesium) of cimetidine is niet aangetoond dat deze de farmacokinetiek van olanzapine significant beïnvloeden.

Mogelijkheid van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamineagonisten.

Olanzapine remt niet de belangrijkste CYP450-iso-enzymen *in vitro* (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Er wordt dus geen specifieke interactie verwacht, zoals bevestigd met behulp van *in-vivo*-onderzoeken waar geen remming van het metabolisme van de volgende actieve stoffen werd gevonden: tricyclische antidepressiva (die voornamelijk de CYP2D6-route vertegenwoordigen), warfarine (CYP2C9), theofylline (CYP1A2) of diazepam (CYP3A4 en 2C19).

Olanzapine liet geen interactie zien wanneer het gelijktijdig werd toegediend met lithium of biperideen.

Therapeutische controle van de valproaatplasma'spiegels gaf geen indicatie dat aanpassing van de valproaatdosis noodzakelijk is na de start van gelijktijdige toediening van olanzapine.

Algemene werking op het zenuwstelsel

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die alcohol gebruiken of geneesmiddelen krijgen die depressie van het centrale zenuwstelsel kunnen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van olanzapine met antiparkinsongeneesmiddelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

QTc-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer olanzapine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate, goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen beschikbaar. Patiënten dienen te worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij zwanger raken of zwanger willen worden tijdens de behandeling met olanzapine. Desondanks, omdat de humane ervaring beperkt is, dient olanzapine slechts gebruikt te worden tijdens de zwangerschap wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Pasgeboren kinderen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder olanzapine), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

In een onderzoek bij gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, werd olanzapine uitgescheiden in de moedermelk. De gemiddelde blootstelling van het kind (mg/kg) in 'steady state' werd geschat op 1,8 % van de maternale olanzapinedosis (mg/kg). Patiënten dienen te worden geadviseerd hun kind geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid bekend (zie rubriek 5.3 voor preklinische informatie).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van machines, waaronder motorvoertuigen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

De meest frequent (gezien bij $\geq 1\%$ van de patiënten) gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogde prolactine-, cholesterol-, glucose- en triglyceridespiegels (zie rubriek 4.4), glucosurie, toegenomen eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, leukopenie, neutropenie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (zie rubriek 4.4), huiduitslag, asthenie, moeheid, koorts, artralgie, verhoogde alkalische fosfatase, hoog gammaglutamyltransferase, hoog urinezuur, hoog creatinefosfokinase en oedeem.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft een overzicht met bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die zijn gemeld via spontane meldingen en tijdens de klinische onderzoeken. Binnen elke frequentie groep, worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
	Eosinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Trombocytopenie ¹¹	
Immuunsysteemaandoeningen				
		Overgevoeligheid ¹¹		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
Gewichtstoename ¹	Verhoogde cholesterolspiegels ^{2,3} Verhoogde glucosespiegels ⁴ Verhoogde triglyceridespiegels ^{2,5} Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4) ¹¹	Onderkoeling ¹²	
Zenuwstelselaandoeningen				
Somnolentie	Duizeligheid ⁶ Acathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesie ⁶	Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen, een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld is ¹¹ Dystonie (inclusief oogdraaiingen) ¹¹ Tardieve dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysartrie Stotteren ¹¹ Rusteloze benen	Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS) (zie rubriek 4.4.) ¹² Ontwenningssverschijnselen ^{7, 12}	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		syndroom ¹¹		
Hartaandoeningen				
		Bradycardie QT _c -verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibrillatie plotselinge dood (zie rubriek 4.4) ¹¹	
Bloedvataandoeningen				
Orthostatische hypotensie ¹⁰		Trombo-embolie (inclusief longembolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
		Epistaxis ⁹		
Maagdarmsstelselaandoeningen				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief constipatie en droge mond	Opgezwollen buik ⁹ Hypersalivatie ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Lever- en galaandoeningen				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie 4.4)		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) ¹¹	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Huiduitslag	Fotosensitieve reactie Alopecia		Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				
	Artralgie ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing ¹¹		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				
				Neonataal geneesmiddel-onttrekkings-syndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
	Erectiestoornis bij mannen Verminderd libido bij mannen en vrouwen	Amenorroe Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynecomastie/vergro-	Priapisme ¹²	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		ting van de borsten bij mannen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Asthenie Moeheid Oedeem Koorts ¹⁰			
Onderzoeken				
Verhoogde plasmaprolactinespiegels ⁸	Verhoogde alkalische fosfatase ¹⁰ Hoge creatinefosfokinase ¹¹ Hoge gammaglutamyltransferase ¹⁰ Hoog urinezuur ¹⁰	Verhoogde totale bilirubine		

¹ Klinisch significante gewichtstoename werd gezien bij alle Body Mass Index (BMI)-categorieën. Na kortetermijnbehandeling (mediane behandelingsduur 47 dagen) kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht na start van de behandeling zeer vaak voor (22,2%), $\geq 15\%$ van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam vaak voor (4,2%) en gewichtstoename van $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam soms voor (0,8%). Bij langdurige blootstelling (ten minste 48 weken), kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 25\%$ zeer vaak voor (respectievelijk 64,4%, 31,7% en 12,3%).

² Gemiddelde verhogingen in nuchtere lipidenwaarden (totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) waren groter bij patiënten zonder bewijs van dysregulatie van lipiden bij aanvang.

³ Er werd gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($< 5,17$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 6,2$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 6,2$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁴ Er werd gezien dat normale nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($< 5,56$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen (≥ 7 mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) naar een hoge spiegel (≥ 7 mmol/l) kwam zeer vaak voor.

⁵ Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($< 1,69$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 2,26$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 2,26$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁶ In klinische onderzoeken was de incidentie van Parkinsonisme en dystonie bij patiënten behandeld met olanzapine numeriek hoger, maar niet statistisch significant verschillend van placebo. Patiënten behandeld met olanzapine hadden een lagere incidentie van Parkinsonisme, acathisie en dystonie vergeleken met getitreerde doses van haloperidol. Door gebrek aan gedetailleerde informatie over de voorgeschiedenis van individuele acute en tardieve extrapiramidale bewegingsstoornissen, kan men op dit ogenblik niet concluderen dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapiramidale syndromen voortbrengt.

⁷ Acute symptomen zoals zweten, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid en overgeven zijn gemeld wanneer olanzapine plotseling wordt gestaakt.

⁸ In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmaprolactineconcentraties de bovenste limiet van de normale range bij ongeveer 30 % van de met olanzapine behandelde patiënten met een normale uitgangsprolactinewaarde. Bij de meerderheid van deze patiënten waren de verhogingen in het algemeen bescheiden en bleven beneden twee keer de bovenste limiet van de normale range.

⁹ Bijwerking geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.

¹⁰ Beoordeeld via gemeten waarden in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.

¹¹ Bijwerking geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen waarbij de frequentie is vastgesteld met gebruik van de geïntegreerde olanzapinedatabase.

¹² Bijwerking geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen met een frequentie geschat op de bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval, gebruikmakend van de geïntegreerde olanzapinedatabase.

Langdurige blootstelling (tenminste 48 weken)

Het aandeel van de patiënten die klinische significante negatieve veranderingen ondervonden met betrekking tot gewichtstoename, glucose, totaal/LDL/HDL-cholesterol of triglyceriden nam in de loop van de tijd toe. Bij volwassen patiënten die gedurende 9-12 maanden werden behandeld, was de snelheid waarmee de gemiddelde bloedglucose toenam, vertraagd na ongeveer 6 maanden.

Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

In klinische onderzoeken bij oudere patiënten met dementie werd behandeling met olanzapine in verband gebracht met een hogere incidentie van mortaliteit en cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo (zie ook 4.4).

Zeer vaak (> 10 %) voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren een abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie werden vaak (1-10 %) waargenomen.

Uit klinische onderzoeken bij patiënten met een geneesmiddelgeïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij de ziekte van Parkinson werd een verergering van de parkinsonsymptomatologie en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo.

In één klinisch onderzoek bij patiënten met bipolaire manie resulteerde de combinatietherapie van valproaat met olanzapine in een neutropenie incidentie van 4,1 %; mogelijk hebben hoge valproaatspiegels hiertoe bijgedragen. Olanzapine gaf, in combinatie met lithium of valproaat, een toename (≥ 10 %) van tremor, droge mond, toename in eetlust en gewicht. Spraakstoornis werd eveneens vaak gerapporteerd. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat werd een gewichtstoename van 7 % of meer gezien ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 17,4 % van de patiënten tijdens acute therapie (tot 6 weken). Langetermijnbehandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van 7 % of meer ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 39,9 % van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn uitgevoerd om adolescenten te vergelijken met volwassenen, zijn gegevens uit onderzoeken met adolescenten vergeleken met die uit onderzoeken met volwassenen.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen die met grotere frequentie zijn gemeld bij adolescente patiënten (leeftijd 13-17 jaar) dan bij volwassen patiënten of bijwerkingen die enkel gemeld zijn tijdens kortetermijn klinisch onderzoek met adolescente patiënten. Klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 %) lijkt vaker op te treden in de adolescente populatie in vergelijking met volwassenen met een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het aandeel van de adolescente patiënten die een klinisch significante gewichtstoename hadden waren groter na langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) dan na blootstelling gedurende korte tijd.

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De terminologie van de frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Gewichtstoename ¹³ , verhoogde triglyceridespiegels ¹⁴ , toegenomen eetlust. Vaak: Verhoogde cholesterolspiegels ¹⁵
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak: Sedatie (met inbegrip van: hypersomnie, lethargie, slaperigheid).
Maagdarmsstelselaandoeningen Vaak: Droge mond
Lever- en galaandoeningen Zeer vaak: Verhogingen van de leveraminotransferasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4).
Onderzoeken Zeer vaak: Afgenomen totaal bilirubine, toegenomen GGT, verhoogde plasmaprolactinespiegels ¹⁶ .

¹³ Na kortetermijnbehandeling (mediane duur 22 dagen) kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht (kg) bij aanvang zeer vaak voor (40,6 %), $\geq 15\%$ van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (7,1 %) en $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (2,5 %). Bij langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) kwam 89,4 % $\geq 7\%$, 55,3 % $\geq 15\%$ en 29,1 % $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling aan.

¹⁴ Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ($< 1,016$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 1,467$ mmol/l), en dat borderline nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Er werd vaak gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($< 4,39$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 5,17$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($\geq 4,39$ mmol/l- $< 5,17$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 5,17$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

¹⁶ Verhoogde plasmaprolactinespiegels werden gemeld in 47,4 % van de adolescente patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

Zeer vaak voorkomende symptomen bij overdosering (incidentie $> 10\%$) zijn tachycardie, agitatie/agressiviteit, dysartrie, verschillende extrapiramidale symptomen en een verminderd bewustzijn variërend van sedatie tot coma.

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijke maligne neurolepticasyndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmieën ($< 2\%$ van de gevallen van overdosering) en hart- en ademstilstand. Dodelijke aflopen zijn gemeld bij acute overdoses vanaf 450 mg maar overleving is ook gemeld na acute overdosis van ongeveer 2 g olanzapine oraal.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen olanzapine. Het induceren van braken wordt niet aanbevolen. De standaardprocedures voor de behandeling van overdosering kunnen van toepassing zijn (dat wil zeggen maagspoeling, toediening van geactiveerde kool). Het is aangetoond dat de gelijktijdige toediening van geactiveerde kool de orale biologische beschikbaarheid van olanzapine met 50 tot 60 % vermindert.

Symptomatische behandeling en controle van de vitale orgaanfuncties dienen te worden ingesteld op

geleide van het klinisch beeld, waaronder behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine, of andere sympathicomimetica met beta-agonistische activiteit, omdat stimulering van de bètareceptoren de hypotensie kan verergeren. Het volgen van de cardiovasculaire functies is noodzakelijk om mogelijke aritmieën te detecteren. Zorgvuldige medische supervisie en monitoren dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, diazepines, oxazepines, thiazepines en oxepines, ATC code: N05AH03.

Farmacodynamische effecten

Olanzapine is een antipsychoticum, een middel tegen manie en een stemmingsstabilisator dat een breed farmacologisch profiel vertoont in een aantal receptorsystemen.

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten (K_i ; < 100 nM) voor serotonine 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃- en 5HT₆-receptoren, dopamine D₁-, D₂-, D₃-, D₄- en D₅-receptoren, cholinerge muscarinereceptoren (M₁-M₅), α_1 -adrenerge receptoren en histamine H₁-receptoren. Diergedragsonderzoeken met olanzapine duiden op 5HT-, dopamine-, en cholinerg antagonisme, consistent met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine vertoonde een hogere *in-vitro*-affiniteit voor serotonine 5HT₂- dan dopamine D₂-receptoren en grotere 5HT₂-activiteit dan D₂-activiteit in *in-vivo*-modellen. Electrofysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine selectief het vuren van de mesolimbische (A 10) dopaminerge neuronen reduceert, terwijl het weinig effect heeft op de striatale (A 9) banen betrokken bij motorische functies. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die voorspellend is voor antipsychotische activiteit, bij doses lager dan die welke katalepsie veroorzaken, een effect dat wijst op motorische bijwerkingen. Anders dan bij sommige andere antipsychotica neemt bij olanzapine de respons toe in een “anxiolytische” test.

In een Positron Emissie Tomografie (PET) onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een éénmalige orale dosis (10 mg) had olanzapine een grotere 5HT_{2A}-receptorbezetting dan dopamine D₂-receptorbezetting. Bovendien bleek uit een Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) onderzoek in schizofrene patiënten dat patiënten gevoelig voor olanzapine een lagere striatale D₂ bezetting hadden dan patiënten gevoelig voor sommige andere antipsychotica en risperidon, terwijl deze vergelijkbaar waren met patiënten gevoelig voor clozapine.

Klinische werkzaamheid

In 2 op 2 placebo en 2 op 3 gecontroleerde vergelijkende onderzoeken met meer dan 2900 schizofrene patiënten die zowel positieve als negatieve symptomen vertoonden werd olanzapine geassocieerd met statistisch significant grotere verbeteringen van zowel negatieve als positieve symptomen.

In een multinational, dubbelblind, vergelijkend onderzoek van schizofrenie, schizoaffectieve en aanverwante stoornissen, waarbij 1481 patiënten met verschillende graad van geassocieerde depressieve symptomen (gemiddelde uitgangswaarde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-MADRS) betrokken waren, toonde een prospectieve secundaire analyse een statistisch significante verbetering aan ($p = 0,001$) in de verandering van de gemoedsscore van uitgangswaarde tot eindwaarde, in het voordeel van olanzapine (- 6,0) ten opzichte van haloperidol (- 3,1).

Bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis vertoonde olanzapine superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo en valproaatseminatrium, terwijl de manische symptomen over een periode van 3 weken afnamen. Olanzapine vertoonde vergelijkbare werkzaamheidresultaten qua werkzaamheid als haloperidol, uitgedrukt in de proportie patiënten die een symptomatische remissie van manie en depressie hadden bij 6 en 12 weken. In een comedicaat onderzoek waarbij patiënten ten minste 2 weken werden behandeld met lithium of valproaat,

resulteerde de gelijktijdige toediening van 10 mg olanzapine in een grotere afname van symptomen van manie dan met lithium- of valproaatmonotherapie na 6 weken.

In een 12-maanden durend recidiefpreventieonderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine en vervolgens gerandomiseerd werden naar olanzapine of placebo, liet olanzapine een statistisch significante superioriteit boven placebo zien, gemeten volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief. Olanzapine liet ook een statistisch significant voordeel boven placebo zien in termen van preventie van ofwel een recidief van manie ofwel een recidief van depressie.

In een tweede 12-maanden durend recidiefpreventieonderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met een combinatie van olanzapine en lithium en vervolgens gerandomiseerd werden naar enkel olanzapine of lithium, was olanzapine statistisch niet inferieur aan lithium volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief (olanzapine 30,0 %, lithium 38,3 %; $p = 0,055$).

In een 18-maanden durend onderzoek met combinatietherapie bij patiënten met een manische of gemengde episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine in combinatie met een stemmingsstabilisator (lithium of valproaat), was langetermijn olanzapine combinatietherapie met lithium of valproaat niet statistisch significant superieur ten opzichte van enkel lithium of valproaat in het uitstellen van een bipolair recidief, gedefinieerd volgens (diagnostische) criteria van het syndroom.

Pediatrische patiënten

Gecontroleerde werkzaamheidsgegevens bij adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar) zijn beperkt tot kortetermijnstudies bij schizofrenie (6 weken) en manie geassocieerd met bipolaire I-stoornis (3 weken), waar minder dan 200 adolescenten bij betrokken waren. Olanzapine werd gebruikt in een flexibele dosering beginnend met 2,5 en oplopend tot 20 mg/dag. Tijdens de behandeling met olanzapine namen de adolescenten significant veel meer in gewicht toe dan volwassenen. De omvang van veranderingen in nuchter totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie rubriek 4.4 en 4.8) was groter bij adolescenten dan bij volwassenen. Er zijn geen gecontroleerde gegevens over het behoud van effect of over de veiligheid op de langetermijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). Informatie over langetermijnveiligheid is primair beperkt tot open label, ongecontroleerde data.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Olanzapine orodispergeerbare tablet is bio-equivalent aan olanzapine tabletten met een gelijke snelheid en mate van absorptie. Olanzapine orodispergeerbare tablet kan als alternatief worden gebruikt voor olanzapine tabletten.

Absorptie

Olanzapine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening, waarbij de piek plasmaconcentraties worden bereikt na 5 tot 8 uur. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De absolute orale biologische beschikbaarheid t.o.v. intraveneuze toediening is niet vastgesteld.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van olanzapine bedroeg ongeveer 93 % over het concentratiebereik van ongeveer 7 tot ongeveer 1000 ng/ml. Het wordt voornamelijk gebonden aan albumine en α_1 -zure glycoproteïne.

Biotransformatie

Olanzapine wordt gemetaboliseerd in de lever via conjugatie en oxidatie. De belangrijkste metaboliet is het 10-N-glucuronide, dat de bloedhersenbarrière niet passeert. Cytochroom P450-CYP1A2 en P450-CYP2D6 dragen bij tot de vorming van de N-desmethyl en 2-hydroxymethyl metabolieten, die beide in onderzoeken bij dieren *in vivo* significant minder farmacologische activiteit vertoonden dan olanzapine. De overheersende farmacologische activiteit komt van de moederstof olanzapine.

Eliminatie

Na orale toediening varieerde de terminale eliminatie-halfwaardetijd van olanzapine bij gezonde personen met leeftijd en geslacht.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij gezonde ouderen (65 jaar en ouder) verlengd vergeleken met niet-ouderen (51,8 uur t.o.v. 33,8 uur) en de klaring was afgenomen (17,5 t.o.v. 18,2 l/uur). De farmacokinetische variabiliteit waargenomen bij ouderen valt binnen de variabiliteit bij niet-ouderen. Bij 44 schizofrene patiënten ouder dan 65 jaar was een dosis van 5 tot 20 mg niet geassocieerd met een afwijkend profiel van ongewenste effecten.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij vrouwen enigszins verlengd (36,7 uur t.o.v. 32,3 uur) vergeleken met mannen, en de klaring was afgenomen (18,9 t.o.v. 27,3 l/uur). Echter, olanzapine (5-20 mg) vertoonde een vergelijkbaar veiligheidsprofiel bij zowel vrouwelijke (n = 467) als bij mannelijke patiënten (n = 869).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinine klaring < 10 ml/min) was er t.o.v. gezonde personen geen significant verschil in gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (37,7 t.o.v. 32,4 uur) of klaring (21,2 t.o.v. 25,0 l/uur). Een massabalansonderzoek toonde aan dat ongeveer 57 % van radiogelabelled olanzapine in de urine verscheen, hoofdzakelijk als metabolieten.

Leverfunctiestoornis

Een kleine studie naar het effect van een leverfunctiestoornis bij 6 personen met klinisch significante cirrose (Child-Pugh score A (n = 5) en B (n = 1)) toonde weinig effect aan op de farmacokinetiek van oraal toegediend olanzapine (enkelvoudige dosis van 2,5 – 7,5 mg): personen met een milde tot matige leverfunctiestoornis hadden een licht verhoogde systemische klaring en een snellere eliminatiehalfwaardetijd in vergelijking met personen zonder leverfunctiestoornis (n = 3). Er waren meer rokers onder de personen met cirrose (4/6; 67%) dan onder personen zonder leverfunctiestoornis (0/2; 0%).

Roken

Bij niet-rokers was t.o.v. de rokers (mannen en vrouwen) de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (38,6 uur t.o.v. 30,4 uur) verlengd en de klaring (18,6 t.o.v. 27,7 l/uur) afgenomen.

De plasmaklaring van olanzapine is lager bij ouderen dan bij jongeren, in vrouwen dan in mannen en in niet-rokers dan in rokers. Echter, de grootte van de invloed van leeftijd, geslacht of roken op de klaring en halfwaardetijd van olanzapine is klein in vergelijking met de totale inter-individuele variabiliteit.

In een onderzoek van Kaukasische, Japanse en Chinese personen waren er geen verschillen in de farmacokinetische parameters tussen de drie populaties.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar): De farmacokinetiek van olanzapine is vergelijkbaar tussen adolescenten en volwassenen. In klinisch onderzoek was de gemiddelde olanzapineblootstelling bij adolescenten ongeveer 27 % hoger. Demografische verschillen tussen adolescenten en volwassenen omvatten een lager gemiddeld lichaamsgewicht en er waren minder rokers onder de adolescenten. Dergelijke factoren dragen mogelijk bij aan een hogere gemiddelde blootstelling bij adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

De symptomen van toxiciteit bij knaagdieren na orale toediening waren karakteristiek voor potente neuroleptica: hypoactiviteit, coma, tremoren, clonische convulsies, speekselvloed en gereduceerde gewichtstoename. De mediane letale doses waren ongeveer 210 mg/kg (muizen) en 175 mg/kg (ratten). Honden verdroegen eenmalige orale doses tot 100 mg/kg zonder mortaliteit. De klinische symptomen omvatten sedatie, ataxie, tremoren, verhoging van de hartfrequentie, bemoeilijkte ademhaling, miosis en anorexia. Bij apen veroorzaakten eenmalige orale doses tot 100 mg/kg

prostratie, en in hogere doses, een verlaagd bewustzijn.

Toxiciteit na herhaalde toediening

Bij onderzoeken met een duur tot 3 maanden bij muizen en tot 1 jaar bij ratten en honden werden voornamelijk depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS), anticholinerge effecten en perifere hematologische stoornissen gezien. Er ontwikkelde zich tolerantie voor de CZS-depressie. Groeiparameters verminderden bij hoge doses. Bij ratten zijn reversibele effecten gezien passend bij een verhoogde prolactinespiegel. Zij omvatten een gewichtsvermindering van de ovaria en uterus en morfologische veranderingen in het vaginaal epitheel en in borstklieren.

Hematologische toxiciteit

Effecten op hematologische parameters werden gevonden in alle species, waaronder dosisafhankelijke afnamen in circulerende leukocyten in muizen en aspecifieke verlagingen van circulerende leukocyten in ratten; er was echter geen beenmergcytotoxiciteit aantoonbaar. Er ontwikkelde zich bij enkele honden die behandeld werden met 8 of 10 mg/kg/dag (totale olanzapineblootstelling [AUC] is 12-15 maal groter dan die bij een dosis van 12 mg aan de mens) reversibele neutropenie, trombocytopenie of anemie. Bij cytopenische honden werden geen ongewenste effecten waargenomen op moedercellen en prolifererende cellen in het beenmerg.

Voortplantingstoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie beïnvloedde de paringsprestatie van mannelijke ratten. Bij ratten werden de oestrus cycli beïnvloed bij doses van ten minste 1.1 mg/kg (3 maal de maximale dosis bij de mens) en de voortplantingsparameters werden beïnvloed bij doses van ten minste 3 mg/kg (9 maal de maximale dosis bij de mens). De nakomelingen van met olanzapine behandelde ratten bleken in foetale ontwikkeling vertraagd te zijn en bij deze werden voorbijgaande dalingen in activiteit gezien.

Mutageniciteit

In een volledige reeks van standaardtesten, waaronder bacteriële mutatie testen en in-vitro- en in-vivo-zoogdiertesten, was olanzapine niet mutageen noch veroorzaakte het een chromosoombreuk.

Carcinogeniteit

Op basis van de resultaten van onderzoeken bij muizen en ratten werd geconcludeerd dat olanzapine niet carcinogeen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospovidone
Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Aspartaam
Calciumsilicaat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zalasta orodispergeerbare tabletten zijn beschikbaar in doosjes van 14, 28, 35, 56 of 70 tabletten verpakt in blisterverpakking (Al/OPA/Al/PVC).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zalasta 5 mg orodispergeerbare tabletten
EU/1/07/415/032-036

Zalasta 7,5 mg orodispergeerbare tabletten
EU/1/07/415/037-041

Zalasta 10 mg orodispergeerbare tabletten
EU/1/07/415/042-046

Zalasta 15 mg orodispergeerbare tabletten
EU/1/07/415/047-051

Zalasta 20 mg orodispergeerbare tabletten
EU/1/07/415/052-056

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2007

Datum van laatste verlenging: 26 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

ANNEX III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 2,5 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 2,5 mg tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2,5 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

tablet

14 tabletten
28 tabletten
35 tabletten
56 tabletten
70 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/07/415/001 (14 tabletten)
EU/1/07/415/002 (28 tabletten)
EU/1/07/415/003 (35 tabletten)
EU/1/07/415/004 (56 tabletten)
EU/1/07/415/005 (70 tabletten)
EU/1/07/415/057 (98 tabletten)

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

Zalasta 2,5 mg tabletten

17. Uniek identificatiekenmerk - 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 2,5 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 2,5 mg tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 5 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 5 mg tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

tablet

14 tabletten
28 tabletten
35 tabletten
56 tabletten
70 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/07/415/006 (14 tabletten)
EU/1/07/415/007 (28 tabletten)
EU/1/07/415/008 (35 tabletten)
EU/1/07/415/009 (56 tabletten)
EU/1/07/415/010 (70 tabletten)
EU/1/07/415/058 (98 tabletten)

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

Zalasta 5 mg tabletten

17. Uniek identificatiekenmerk - 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 5 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 5 mg tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 7,5 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 7,5 mg tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 7,5 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

tablet

14 tabletten
28 tabletten
35 tabletten
56 tabletten
70 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zalasta 7,5 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 7,5 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 7,5 mg tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 10 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 10 mg tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

tablet

7 tabletten
14 tabletten
28 tabletten
35 tabletten
56 tabletten
70 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Zalasta 10 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 10 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 10 mg tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 15 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 15 mg tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 15 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

tablet

14 tabletten
28 tabletten
35 tabletten
56 tabletten
70 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/415/022 (14 tabletten)
EU/1/07/415/023 (28 tabletten)
EU/1/07/415/024 (35 tabletten)
EU/1/07/415/025 (56 tabletten)
EU/1/07/415/026 (70 tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zalasta 15 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 15 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 15 mg tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 20 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 20 mg tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 20 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

tablet

14 tabletten
28 tabletten
35 tabletten
56 tabletten
70 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/07/415/027 (14 tabletten)
EU/1/07/415/028 (28 tabletten)
EU/1/07/415/029 (35 tabletten)
EU/1/07/415/030 (56 tabletten)
EU/1/07/415/031 (70 tabletten)

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

Zalasta 20 mg tabletten

17. Uniek identificatiekenmerk - 2D Matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 20 mg TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 20 mg tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 5 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 5 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat aspartaam. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

orodispergeerbare tablet

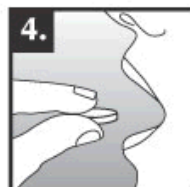
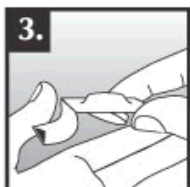
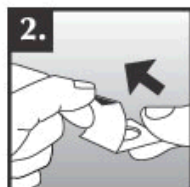
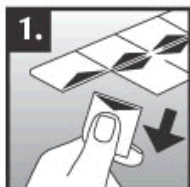
14 orodispergeerbare tabletten
28 orodispergeerbare tabletten
35 orodispergeerbare tabletten
56 orodispergeerbare tabletten
70 orodispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Pak de tabletten niet met natte handen, de tabletten kunnen uit elkaar vallen.

1. Houd de strip bij de hoeken vast. Haal een blister van de strip af door de blister voorzichtig langs de perforatierand los te scheuren.
2. Licht de rand van de folie op en trek de folie volledig los.
3. Druk de tablet uit op uw hand.
4. Plaats de tablet op de tong zodra deze verwijderd is uit de verpakking.



Slik de tablet in met of zonder water.

U kunt de tablet ook toevoegen aan een vol glas of kopje water. Drink het direct op.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zalasta 5 mg orodispergeerbare tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 5 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 5 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1. Afscheuren
2. Verwijderen

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 7,5 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 7,5 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat 7,5 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat aspartaam. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

orodispergeerbare tablet

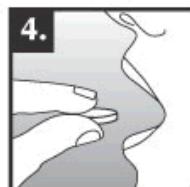
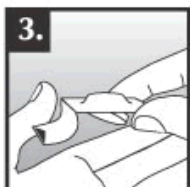
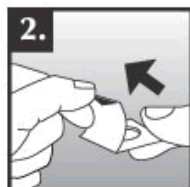
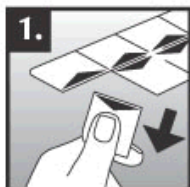
14 orodispergeerbare tabletten
28 orodispergeerbare tabletten
35 orodispergeerbare tabletten
56 orodispergeerbare tabletten
70 orodispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Pak de tabletten niet met natte handen, de tabletten kunnen uit elkaar vallen.

1. Houd de strip bij de hoeken vast. Haal een blister van de strip af door de blister voorzichtig langs de perforatierand los te scheuren.
2. Licht de rand van de folie op en trek de folie volledig los.
3. Druk de tablet uit op uw hand.
4. Plaats de tablet op de tong zodra deze verwijderd is uit de verpakking.



Slik de tablet in met of zonder water.

U kunt de tablet ook toevoegen aan een vol glas of kopje water. Drink het direct op.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

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

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

Zalasta 7,5 mg orodispergeerbare tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 7,5 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 7,5 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1. Afscheuren
2. Verwijderen

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 10 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 10 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat 10 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat aspartaam. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

orodispergeerbare tablet

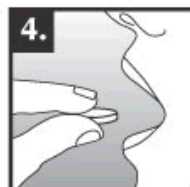
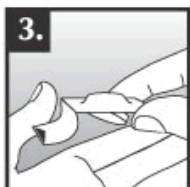
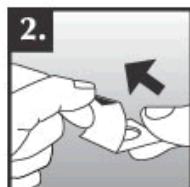
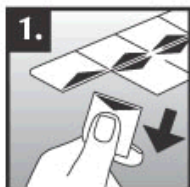
14 orodispergeerbare tabletten
28 orodispergeerbare tabletten
35 orodispergeerbare tabletten
56 orodispergeerbare tabletten
70 orodispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Pak de tabletten niet met natte handen, de tabletten kunnen uit elkaar vallen.

1. Houd de strip bij de hoeken vast. Haal een blister van de strip af door de blister voorzichtig langs de perforatierand los te scheuren.
2. Licht de rand van de folie op en trek de folie volledig los.
3. Druk de tablet uit op uw hand.
4. Plaats de tablet op de tong zodra deze verwijderd is uit de verpakking.



Slik de tablet in met of zonder water.

U kunt de tablet ook toevoegen aan een vol glas of kopje water. Drink het direct op.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

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

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

Zalasta 10 mg orodispergeerbare tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 10 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 10 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1. Afscheuren
2. Verwijderen

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 15 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 15 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat 15 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat aspartaam. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

orodispergeerbare tablet

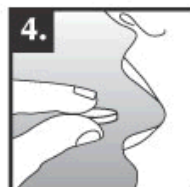
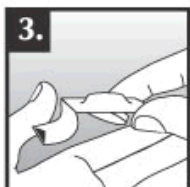
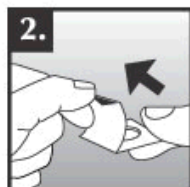
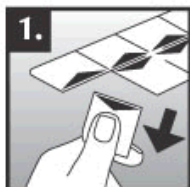
14 orodispergeerbare tabletten
28 orodispergeerbare tabletten
35 orodispergeerbare tabletten
56 orodispergeerbare tabletten
70 orodispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Pak de tabletten niet met natte handen, de tabletten kunnen uit elkaar vallen.

1. Houd de strip bij de hoeken vast. Haal een blister van de strip af door de blister voorzichtig langs de perforatierand los te scheuren.
2. Licht de rand van de folie op en trek de folie volledig los.
3. Druk de tablet uit op uw hand.
4. Plaats de tablet op de tong zodra deze verwijderd is uit de verpakking.



Slik de tablet in met of zonder water.

U kunt de tablet ook toevoegen aan een vol glas of kopje water. Drink het direct op.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

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

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

Zalasta 15 mg orodispergeerbare tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 15 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 15 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1. Afscheuren
2. Verwijderen

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJE VOOR ZALASTA 20 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 20 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat 20 mg olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat aspartaam. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

orodispergeerbare tablet

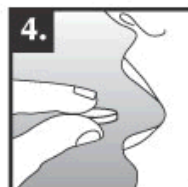
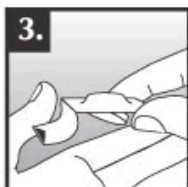
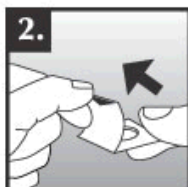
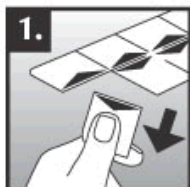
14 orodispergeerbare tabletten
28 orodispergeerbare tabletten
35 orodispergeerbare tabletten
56 orodispergeerbare tabletten
70 orodispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Pak de tabletten niet met natte handen, de tabletten kunnen uit elkaar vallen.

1. Houd de strip bij de hoeken vast. Haal een blister van de strip af door de blister voorzichtig langs de perforatierand los te scheuren.
2. Licht de rand van de folie op en trek de folie volledig los.
3. Druk de tablet uit op uw hand.
4. Plaats de tablet op de tong zodra deze verwijderd is uit de verpakking.



Slik de tablet in met of zonder water.

U kunt de tablet ook toevoegen aan een vol glas of kopje water. Drink het direct op.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

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

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

Zalasta 20 mg orodispergeerbare tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR ZALASTA 20 mg ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalasta 20 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1. Afscheuren
2. Verwijderen

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zalasta 2,5 mg tabletten

Zalasta 5 mg tabletten

Zalasta 7,5 mg tabletten

Zalasta 10 mg tabletten

Zalasta 15 mg tabletten

Zalasta 20 mg tabletten

Olanzapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Zalasta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zalasta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zalasta bevat de werkzame stof olanzapine. Zalasta behoort tot een groep van geneesmiddelen die antipsychotica wordt genoemd en wordt gebruikt ter behandeling van de volgende aandoeningen:

- Schizofrenie, een ziekte met verschijnselen als het horen, zien of voelen van dingen die er niet zijn; waangedachten; ongebruikelijke achterdocht en teruggetrokken gedrag. Mensen met deze ziekte kunnen zich ook depressief, angstig of gespannen voelen.
- Matige tot ernstige manische episoden, een aandoening met verschijnselen van opwinding of euforie.

Gebleken is dat Zalasta herhaling van deze verschijnselen voorkomt bij patiënten met bipolaire stoornis bij wie de manische episode reageerde op behandeling met olanzapine.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Een allergische reactie kan herkend worden door huiduitslag, jeuk, een gezwollen gezicht, gezwollen lippen, of kortademigheid. Als dit voor u van toepassing is, vertel dit dan aan uw arts.
- Er zijn bij u oogproblemen zoals bepaalde vormen van glaucoom (verhoogde druk in het oog) vastgesteld.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Het gebruik van Zalasta door oudere patiënten met dementie wordt niet aanbevolen aangezien er ernstige bijwerkingen kunnen optreden.
- Geneesmiddelen van dit type kunnen abnormale bewegingen van met name het gezicht of de

- tong veroorzaken. Als dit optreedt terwijl u Zalasta gebruikt, moet u dit aan uw arts vertellen.
- In zeer zeldzame gevallen kunnen geneesmiddelen van dit type een combinatie van koorts, een snellere ademhaling, transpiratie, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid veroorzaken. Indien dit voorkomt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
 - Bij patiënten die Zalasta gebruiken, is gewichtstoename geconstateerd. U en uw arts moeten regelmatig uw gewicht controleren.
 - Bij patiënten die Zalasta gebruiken, is een hoog bloedsuikergehalte en een hoog vetgehalte (triglyceriden en cholesterol) geconstateerd. Voordat u begint met het gebruik van Zalasta, en regelmatig tijdens de behandeling, moet uw arts bloedtesten doen om uw bloedsuiker en bepaalde vetgehalten te controleren. Overweeg, indien nodig, verwijzing naar een diëtist of hulp bij het opstellen van een dieet.
 - Vertel het uw arts als u of iemand in uw familie bloedstolsels heeft gehad, omdat geneesmiddelen als deze in verband zijn gebracht met de vorming van bloedstolsels.

Als u lijdt aan een van de volgende ziekten, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts:

- beroerte of “kleine” beroerte (tijdelijke symptomen van beroerte)
- ziekte van Parkinson
- prostaatklaachten
- belemmerde darmpassage (paralytische ileus)
- lever- of nierziekte
- bloedstoornissen
- hartaandoening
- diabetes
- toevallen
- als u weet dat u een zouttekort kunt hebben door langdurige ernstige diarree en braken of door gebruik van plaspillen (diuretica)

Indien u lijdt aan dementie, dient u of uw verzorger/familie aan uw arts te vertellen of u ooit een beroerte of 'kleine' beroerte hebt gehad.

Indien u ouder dan 65 jaar bent, kan als voorzorgsmaatregel regelmatig uw bloeddruk door uw arts gecontroleerd worden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zalasta is niet bestemd voor patiënten die jonger zijn dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruik alleen andere geneesmiddelen indien u Zalasta gebruikt als uw arts zegt dat dit kan. U kunt zich slaperig voelen als u Zalasta samen gebruikt met geneesmiddelen tegen depressie of geneesmiddelen tegen angst of slaapmiddelen (tranquillizers).

Gebruikt u naast Zalasta nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het met name aan uw arts wanneer u:

- geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson gebruikt
- carbamazepine (gebruikt bij epilepsie en om de stemming in evenwicht te houden), fluvoxamine (een geneesmiddel tegen depressie) of ciprofloxacine (een antibioticum) gebruikt; het kan nodig zijn om uw dosis Zalasta aan te passen.

Waarop moet u letten met alcohol?

Drink geen alcohol als u Zalasta gebruikt omdat Zalasta en alcohol samen u suf kunnen maken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Men dient dit geneesmiddel

niet aan u voor te schrijven indien u borstvoeding geeft, aangezien kleine hoeveelheden Zalasta in de moedermelk terecht kunnen komen.

De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Zalasta in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er bestaat een risico op sufheid als u Zalasta gebruikt. Als dit optreedt dient u geen voertuigen te besturen of gereedschappen of machines te bedienen. Vertel dit aan uw arts.

Zalasta bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal u vertellen hoeveel Zalasta tabletten u dient in te nemen, en voor hoelang. De dagelijkse dosis Zalasta is tussen 5 mg en 20 mg.

Raadpleeg uw arts indien de symptomen terugkeren maar stop niet met het innemen van Zalasta tenzij uw arts u vertelt dat te doen.

Zalasta tabletten dienen eenmaal daags te worden ingenomen volgens advies van de arts. Probeer uw tabletten iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Het maakt niet uit of u dit met of zonder voedsel doet. U moet de tabletten in hun geheel met water doorslikken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Patiënten die meer Zalasta hebben ingenomen dan voorgeschreven hebben de volgende symptomen ervaren: versneld kloppen van het hart, agitatie/agressie, problemen met spraak, ongewone bewegingen (met name van gezicht of tong) en een verminderd bewustzijn. Andere symptomen kunnen zijn: acute verwardheid, convulsies (epilepsie), coma, een combinatie van koorts, versnelde ademhaling, transpireren, verstijfde spieren en een suf gevoel of slaperigheid, vertraging van de ademhaling, zich verslikken, hoge bloeddruk of lage bloeddruk, abnormale hartritmes. Neem direct contact op met uw arts of het ziekenhuis als u een van bovenstaande verschijnselen krijgt. Laat de arts uw verpakking met tabletten zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem uw tabletten zodra u dat opmerkt. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van deze tabletten alleen omdat u zich beter voelt. Het is van belang dat u ze blijft gebruiken voor zolang als uw arts dit aangeeft.

Indien u plotseling stopt met het gebruik van Zalasta kunnen symptomen optreden zoals zweten, niet kunnen slapen, beven, angst of misselijkheid en overgeven. Uw arts kan u adviseren om geleidelijk de dosis te verminderen voordat u stopt met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer uw arts meteen als u een van de volgende verschijnselen heeft:

- ongebruikelijke bewegingen vooral van gezicht en tong (een vaak voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij 1 op de 10 mensen);
- bloedstolsels in de aderen (een soms voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij 1 op de 100 mensen), met name in de benen (verschijnselen zijn onder andere zwelling, pijn en roodkleuring van het been), die zich door de bloedvaten kunnen verplaatsen naar de longen, waardoor ze pijn op de borst en moeilijkheden bij het ademen kunnen veroorzaken. Als u een van deze verschijnselen constateert, win dan onmiddellijk medisch advies in;
- een combinatie van koorts, sneller ademen, zweten, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid (hoe vaak deze bijwerking voorkomt, is op basis van de beschikbare gegevens niet te berekenen).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn onder andere gewichtstoename, slaperigheid en toename van de prolactinespiegel in het bloed. In de vroege stadia van de behandeling kunnen sommige mensen zich duizelig voelen of flauwvallen (met een trage hartslag), vooral wanneer men overeind komt vanuit een liggende of zittende positie. Dit gaat gewoonlijk vanzelf over, maar als dit niet het geval is, raadpleeg dan uw arts.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen) zijn veranderingen in de concentraties van sommige bloedcellen en circulerende vetten in het bloed, tijdelijke verhogingen van de leverenzymen in het begin van de behandeling, verhogingen in de suikerspiegel in het bloed en de urine, verhogingen van de spiegels van urinezuur en creatinefosfokinase in het bloed, meer hongergevoel, duizeligheid, rusteloosheid, beven, ongebruikelijke bewegingen (dyskinesie), verstopping, droge mond, huiduitslag, krachtsverlies, extreme vermoeidheid, vasthouden van vocht wat leidt tot zwelling van de handen, enkels of voeten, koorts, gewrichtspijn en seksueel disfunctioneren zoals afgenomen libido bij mannen en vrouwen of erectiestoornis bij mannen.

Soms voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen) zijn overgevoeligheid (bijvoorbeeld zwelling in de mond en keel, jeuk, huiduitslag), diabetes of erger worden van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose (ketonen in het bloed en de urine) of coma, toevallen, gewoonlijk geassocieerd met een voorgeschiedenis van toevallen (epilepsie), spierstijfheid of spasmen (met inbegrip van oogbewegingen), rusteloze benen syndroom, problemen met praten, stotteren, langzame hartslag, gevoelig zijn voor zonlicht, neusbloeding, opgezwollen buik, kwijlen, geheugenverlies of vergeetachtigheid, urine-incontinentie, niet kunnen plassen, haaruitval, afwezigheid of afname van menstruele perioden, en veranderingen in de borsten bij mannen en vrouwen zoals een abnormale productie van melk of abnormale groei.

Zelden voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen) zijn onder meer verlaging van de normale lichaamstemperatuur, afwijkende hartritmes, plotselinge onverklaarbare dood, ontsteking van de alvleesklier die ernstige buikpijn, koorts en ziekte kan veroorzaken, leveraandoening die tot uiting komt als geel worden van de huid en van de witte gedeelten in de ogen, spierziekte tot uiting komend als onverklaarbare pijn, en langdurige en/of pijnlijke erectie.

Zeer zelden ernstige allergische reacties zoals DRESS (Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen). DRESS begint met griepachtige symptomen en huiduitslag in het gezicht, die zich daarna verder over het lichaam verspreidt, hoge temperatuur, vergrote lymfeklieren, verhoogde leverenzymwaarden die blijken uit bloedtests en een toename van een soort witte bloedcel (eosinofilie).

Tijdens eens behandeling met olanzapine hebben oudere patiënten met dementie een verhoogde kans op een beroerte, longontsteking, urine-incontinentie, extreme vermoeidheid, dingen die er niet zijn, verhoging van de lichaamstemperatuur, roodheid van de huid en kunnen ze vallen en problemen

ondervinden met lopen. Er zijn enkele fatale gevallen gemeld bij deze specifieke patiëntengroep.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson kan Zalasta de symptomen verergeren.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is olanzapine. Elke tablet bevat 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg of 20 mg actief bestanddeel.
- De andere stoffen in dit middel zijn: lactose monohydraat, gepoederd cellulose, gepregelatiniseerd maïszetmeel, maïszetmeel, watervrij colloïdaal silicium, magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Zalasta bevat lactose”.

Hoe ziet Zalasta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zalasta 2,5 mg tabletten zijn: ronde, licht biconvexe, licht gele tabletten met mogelijk gele spikkels.
Zalasta 5 mg tabletten zijn: ronde, licht biconvexe, licht gele tabletten met mogelijk gele spikkels een '5' inscriptie.

Zalasta 7,5 mg tabletten zijn: ronde, licht biconvexe, licht gele tabletten met mogelijk gele spikkels een '7.5' inscriptie.

Zalasta 10 mg tabletten zijn: ronde, licht biconvexe, licht gele tabletten met mogelijk gele spikkels een '10' inscriptie.

Zalasta 15 mg tabletten zijn: ronde, licht biconvexe, licht gele tabletten met mogelijk gele spikkels een '15' inscriptie.

Zalasta 20 mg tabletten zijn: ronde, licht biconvexe, licht gele tabletten met mogelijk gele spikkels een '20' inscriptie.

Zalasta 2,5 mg tabletten zijn beschikbaar in doosjes van 14, 28, 35, 56, 70 en 98 tabletten in blisterverpakkingen.

Zalasta 5 mg tabletten zijn beschikbaar in doosjes van 14, 28, 35, 56, 70 en 98 tabletten in blisterverpakkingen.

Zalasta 7,5 mg tabletten zijn beschikbaar in doosjes van 14, 28, 35, 56 en 70 tabletten in blisterverpakkingen.

Zalasta 10 mg tabletten zijn beschikbaar in doosjes van 7, 14, 28, 35, 56, 70 en 98 tabletten in

blisterverpakkingen.

Zalasta 15 mg tabletten zijn beschikbaar in doosjes van 14, 28, 35, 56 en 70 tabletten in blisterverpakkingen.

Zalasta 20 mg tabletten zijn beschikbaar in doosjes van 14, 28, 35, 56 en 70 tabletten in blisterverpakkingen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 2100101613

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 Farmacéutica, 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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zalasta 5 mg orodispergeerbare tabletten
Zalasta 7,5 mg orodispergeerbare tabletten
Zalasta 10 mg orodispergeerbare tabletten
Zalasta 15 mg orodispergeerbare tabletten
Zalasta 20 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Zalasta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zalasta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zalasta bevat de werkzame stof olanzapine. Zalasta behoort tot een groep van geneesmiddelen die antipsychotica wordt genoemd en wordt gebruikt ter behandeling van de volgende aandoeningen:

- Schizofrenie, een ziekte met verschijnselen als het horen, zien of voelen van dingen die er niet zijn; waangedachten; ongebruikelijke achterdocht en teruggetrokken gedrag. Mensen met deze ziekte kunnen zich ook depressief, angstig of gespannen voelen.
- Matige tot ernstige manische episoden, een aandoening met verschijnselen van opwinding of euforie.

Gebleken is dat Zalasta herhaling van deze verschijnselen voorkomt bij patiënten met bipolaire stoornis bij wie de manische episode reageerde op behandeling met olanzapine.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch bent voor olanzapine of voor een van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Een allergische reactie kan herkend worden door huiduitslag, jeuk, een gezwollen gezicht, gezwollen lippen, of kortademigheid. Als dit voor u van toepassing is, vertel dit dan aan uw arts.
- indien voorheen reeds oogproblemen zoals bepaalde vormen van glaucoom (verhoogde druk in het oog) bij u werd vastgesteld.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- Het gebruik van Zalasta bij oudere patiënten met dementie wordt niet aanbevolen aangezien er ernstige bijwerkingen kunnen optreden.
- Geneesmiddelen van dit type kunnen abnormale bewegingen van met name het gezicht of de tong veroorzaken. Als dit optreedt terwijl u Zalasta gebruikt, moet u dit aan uw arts vertellen.

- In zeer zeldzame gevallen kunnen geneesmiddelen van dit type een combinatie van koorts, een snellere ademhaling, transpiratie, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid veroorzaken. Indien dit voorkomt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- Bij patiënten die Zalasta gebruiken, is gewichtstoename geconstateerd. U en uw arts moeten regelmatig uw gewicht controleren.
- Bij patiënten die Zalasta gebruiken, is een hoog bloedsuikergehalte en een hoog vetgehalte (triglyceriden en cholesterol) geconstateerd. Voordat u begint met het gebruik van Zalasta, en regelmatig tijdens de behandeling, moet uw arts bloedtesten doen om uw bloedsuiker en bepaalde vetgehalten te controleren. Overweeg, indien nodig, verwijzing naar een diëtist of hulp bij het opstellen van een dieet.
- Vertel het uw arts als u of iemand in uw familie bloedstolsels heeft gehad, omdat geneesmiddelen als deze in verband zijn gebracht met de vorming van bloedstolsels.

Als u lijdt aan een van de volgende ziekten, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts:

- beroerte of "kleine" beroerte (tijdelijke symptomen van beroerte)
- ziekte van Parkinson
- prostaatklaften
- belemmerde darmassage (paralytische ileus)
- lever- of nierziekte
- bloedstoornissen
- hartaandoening
- diabetes
- toevallen
- als u weet dat u een zouttekort kunt hebben door langdurige ernstige diarree en braken of door gebruik van plaspillen (diuretica)

Indien u lijdt aan dementie, dient u of uw verzorger/familie aan uw arts te vertellen of u ooit een beroerte of 'kleine' beroerte hebt gehad.

Indien u ouder dan 65 jaar bent, kan als voorzorgsmaatregel regelmatig uw bloeddruk door uw arts gecontroleerd worden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zalasta is niet bestemd voor patiënten die jonger zijn dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruik alleen andere geneesmiddelen indien u Zalasta gebruikt als uw arts zegt dat dit kan. U kunt zich slaperig voelen als u Zalasta samen gebruikt met geneesmiddelen tegen depressie of geneesmiddelen tegen angst of slaapmiddelen (tranquillizers). Vertel dat dan uw arts.

Vertel het met name aan uw arts wanneer u:

- geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson gebruikt.
- carbamazepine (gebruikt bij epilepsie en om de stemming in evenwicht te houden), fluvoxamine (een geneesmiddel tegen depressie) of ciprofloxacine (een antibioticum) gebruikt; het kan nodig zijn om uw dosis Zalasta aan te passen.

Waarop moet u letten met alcohol?

Drink geen alcohol als u Zalasta gebruikt omdat Zalasta en alcohol samen u suf kunnen maken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Men dient dit geneesmiddel niet aan u voor te schrijven indien u borstvoeding geeft, aangezien kleine hoeveelheden Zalasta in de moedermelk terecht kunnen komen.

De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Zalasta in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke

spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er bestaat een risico op sufheid als u Zalasta gebruikt. Als dit optreedt dient u geen voertuigen te besturen of gereedschappen of machines te bedienen. Vertel dit aan uw arts.

Zalasta bevat aspartaam

Dit middel bevat 0,50 mg aspartaam in elke 5 mg orodispergeerbare tablet.

Dit middel bevat 0,75 mg aspartaam in elke 7,5 mg orodispergeerbare tablet.

Dit middel bevat 1,00 mg aspartaam in elke 10 mg orodispergeerbare tablet.

Dit middel bevat 1,50 mg aspartaam in elke 15 mg orodispergeerbare tablet.

Dit middel bevat 2,00 mg aspartaam in elke 20 mg orodispergeerbare tablet.

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Volg bij de inname van dit geneesmiddel steeds nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

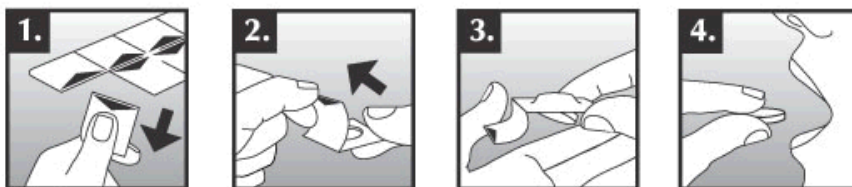
Uw arts zal u vertellen hoeveel Zalasta tabletten u dient in te nemen, en voor hoelang. De dagelijkse dosis Zalasta is tussen 5 mg en 20 mg.

Raadpleeg uw arts indien de symptomen terugkeren maar stop niet met het innemen van Zalasta tenzij uw arts u vertelt dat te doen.

Zalasta tabletten dienen eenmaal daags te worden ingenomen volgens advies van de arts. Probeer uw tabletten iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Het maakt niet uit of u dit met of zonder voedsel doet.

Zalasta tabletten breken gemakkelijk. U moet er daarom voorzichtig mee omgaan. Pak de tabletten niet met natte handen omdat de tabletten uit elkaar kunnen vallen. Neem de tablet uit de verpakking als volgt:

1. Houd de strip bij de hoeken vast. Haal een blister van de strip af door de blister voorzichtig langs de perforatierand los te scheuren.
2. Licht de rand van de folie op en trek de folie volledig los.
3. Druk de tablet uit op uw hand.
4. Plaats de tablet op de tong zodra deze verwijderd is uit de verpakking.



De tablet begint binnen enkele seconden uiteen te vallen in de mond en kan worden ingeslikt met of zonder water. Uw mond dient leeg te zijn vooraleer de tablet op de tong wordt geplaatst. U kunt de tablet ook toevoegen aan een vol glas of kopje water. Drink het direct op.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Patiënten die meer Zalasta hebben gekregen dan voorgeschreven hebben de volgende symptomen

ervaren: versneld kloppen van het hart, agitatie/agressie, problemen met spraak, ongewone bewegingen (met name van gezicht of tong) en een verminderd bewustzijn. Andere symptomen kunnen onder andere zijn: acute verwardheid, convulsies (epilepsie), coma, een combinatie van koorts, versnelde ademhaling, transpireren, verstijfde spieren en een suf gevoel of slaperigheid, vertraging van de ademhaling, zich verslikken, hoge of lage bloeddruk, abnormale hartritmes. Neem direct contact op met uw arts of het ziekenhuis als u een van bovenstaande verschijnselen krijgt. Laat de arts uw verpakking met tabletten zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem uw tabletten zodra u dat opmerkt. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van deze tabletten alleen omdat u zich beter voelt. Het is van belang dat u ze blijft gebruiken voor zolang als uw arts dit aangeeft.

Indien u plotseling stopt met het gebruik van Zalasta kunnen symptomen optreden zoals zweten, niet kunnen slapen, beven, angst of misselijkheid en overgeven. Uw arts kan u adviseren om geleidelijk de dosis te verminderen voordat u stopt met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel, kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer uw arts meteen als u een van de volgende verschijnselen heeft:

- ongebruikelijke bewegingen vooral van gezicht en tong (een vaak voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij 1 op de 10 mensen);
- bloedstolsels in de aderen (een soms voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij 1 op de 100 mensen), met name in de benen (verschijnselen zijn onder andere zwelling, pijn en roodkleuring van het been), die zich door de bloedvaten kunnen verplaatsen naar de longen, waardoor ze pijn op de borst en moeilijkheden bij het ademen kunnen veroorzaken. Als u een van deze verschijnselen constateert, win dan onmiddellijk medisch advies in;
- een combinatie van koorts, sneller ademen, zweten, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid (hoe vaak deze bijwerking voorkomt, is op basis van de beschikbare gegevens niet te berekenen).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn onder andere gewichtstoename, slaperigheid en toename van de prolactinespiegel in het bloed. In de vroege stadia van de behandeling kunnen sommige mensen zich duizelig voelen of flauwvallen (met een trage hartslag), vooral wanneer men overeind komt vanuit een liggende of zittende positie. Dit gaat gewoonlijk vanzelf over, maar als dit niet het geval is, raadpleeg dan uw arts.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen) zijn veranderingen in de concentraties van sommige bloedcellen en circulerende vetten in het bloed, tijdelijke verhogingen van de leverenzymen in het begin van de behandeling, verhogingen in de suikerspiegel in het bloed en de urine, verhogingen van de spiegels van urinezuur en creatinefosfokinase in het bloed, meer hongergevoel, duizeligheid, rusteloosheid, beven, ongebruikelijke bewegingen (dyskinesie), verstopping, droge mond, huiduitslag, krachtsverlies, extreme vermoeidheid, vasthouden van vocht wat leidt tot zwelling van de handen, enkels of voeten, koorts, gewrichtspijn en seksueel disfunctioneren zoals afgenomen libido bij mannen en vrouwen of erectiestoornis bij mannen.

Soms voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen) zijn overgevoeligheid (bijvoorbeeld zwelling in de mond en keel, jeuk, huiduitslag), diabetes of erger worden van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose (ketonen in het bloed en de urine) of coma,

toevallen, gewoonlijk geassocieerd met een voorgeschiedenis van toevallen (epilepsie), spierstijfheid of spasmen (met inbegrip van oogbewegingen), rusteloze benen syndroom, problemen met praten, stotteren, langzame hartslag, gevoelig zijn voor zonlicht, neusbloeding, opgezwollen buik, kwijlen, geheugenverlies of vergeetachtigheid, urine-incontinentie, niet kunnen plassen, haaruitval, afwezigheid of afname van menstruele perioden, en veranderingen in de borsten bij mannen en vrouwen zoals een abnormale productie van melk of abnormale groei.

Zelden voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen) zijn onder meer verlaging van de normale lichaamstemperatuur, afwijkende hartritmes, plotselinge onverklaarbare dood, ontsteking van de alveesklier die ernstige buikpijn, koorts en ziekte kan veroorzaken, leveraandoening die tot uiting komt als geel worden van de huid en van de witte gedeelten in de ogen, spierziekte tot uiting komend als onverklaarbare pijn, en langdurige en/of pijnlijke erectie.

Zeer zelden ernstige allergische reacties zoals DRESS (Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen). DRESS begint met griepachtige symptomen en huiduitslag in het gezicht, die zich daarna verder over het lichaam verspreidt, hoge temperatuur, vergrote lymfeklieren, verhoogde leverenzymwaarden die blijken uit bloedtests en een toename van een soort witte bloedcel (eosinofilie).

Tijdens eens behandeling met olanzapine hebben oudere patiënten met dementie een verhoogde kans op een beroerte, longontsteking, urine-incontinentie, extreme vermoeidheid, dingen die er niet zijn, verhoging van de lichaamstemperatuur, roodheid van de huid en kunnen ze vallen en problemen ondervinden met lopen. Er zijn enkele fatale gevallen gemeld bij deze specifieke patiëntengroep.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson kan Zalasta de symptomen verergeren.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is olanzapine. Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg of 20 mg olanzapine.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, microkristallijne cellulose, crospovidon, laag-

gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, aspartaam, calciumsilicaat, magnesiumstearaat.
Zie rubriek “Zalasta bevat aspartaam”.

Hoe ziet Zalasta er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zalasta orodispergeerbare tabletten 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg of 20 mg zijn: gele, ronde, licht biconvexe, gemarbreerde tabletten met mogelijk spikkels.

Zalasta 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg en 20 mg orodispergeerbare tabletten zijn beschikbaar in doosjes van 14, 28, 35, 56 en 70 tabletten in blisterverpakkingen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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 2100101613

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>