

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zalasta 2,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 2,5 mg de olanzapina.

Zalasta 5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 5 mg de olanzapina.

Zalasta 7,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 7,5 mg de olanzapina.

Zalasta 10 mg comprimidos

Cada comprimido contém 10 mg de olanzapina.

Zalasta 15 mg comprimidos

Cada comprimido contém 15 mg de olanzapina.

Zalasta 20 mg comprimidos

Cada comprimido contém 20 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido:

Zalasta 2,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 40,4 mg de lactose mono-hidratada.

Zalasta 5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 80,9 mg de lactose mono-hidratada.

Zalasta 7,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 121,3 mg de lactose mono-hidratada.

Zalasta 10 mg comprimidos

Cada comprimido contém 161,8 mg de lactose mono-hidratada.

Zalasta 15 mg comprimidos

Cada comprimido contém 242,7 mg de lactose mono-hidratada.

Zalasta 20 mg comprimidos

Cada comprimido contém 323,5 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Zalasta 2,5 mg comprimidos

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas.

Zalasta 5 mg comprimidos

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “5”.

Zalasta 7,5 mg comprimidos

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “7.5”.

Zalasta 10 mg comprimidos

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “10”.

Zalasta 15 mg comprimidos

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “15”.

Zalasta 20 mg comprimidos

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “20”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas. A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Populações especiais

Idosos

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

Disfunção renal e/ou hepática

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

Fumadores

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não-fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não-fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose inicial. O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

População pediátrica

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6-12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs.1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa

de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex. pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação anti-Parkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação anti-Parkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

Hiperglicémia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicémia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p. ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Zalasta, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hipoglicémia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

Alterações lipídicas

Foram observadas alterações indesejáveis nos lípidos, em doentes tratados com olanzapina em ensaios clínicos controlados por placebo (ver secção 4.8). As alterações lipídicas deverão ser tratadas de modo clinicamente, particularmente em doentes com dislipidémia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Zalasta, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

Atividade anticolinérgica

Doença concomitante: embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleos paralíticos e situações com ele relacionadas.

Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, ALT e AST. Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições pré-existentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que por qualquer razão tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropénia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, radio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropénia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes ($0,1\%$ a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF] ≥ 500 milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF < 500 msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliémia ou hipomagnesiémia.

Tromboembolismo

Foi notificada com pouca frequência ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e o tromboembolismo venoso. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolismo venoso e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente fatores de risco para tromboembolismo venoso, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis fatores de risco de tromboembolismo venoso (TEV) (p. ex. imobilização dos doentes).

Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada,

pouco frequentemente, a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo, e por isso se sinais ou sintomas de discinesia tardia aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina. (ver secções 4.8 e 5.1).

Lactose

Os comprimidos de Zalasta contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram efetuados estudos de interação em adultos.

Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas, parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina. (Ver a Secção 4.2).

Inibição do CYP1A2

Fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da C_{max} da olanzapina após administração da fluvoxamina foi de 54% em mulheres não-fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

Potencial da olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

A olanzapina não mostrou interação quando coadministrada com lítio ou biperideno.

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos anti-Parkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg). As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto da olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em $\geq 1\%$ dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinésia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

Lista em forma de tabela das reações adversas

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Para cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não puderam ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹ 1	
Doenças do sistema imunitário				
		Hipersensibilidad e ¹¹		
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Aumento de peso ¹	Elevação dos níveis de colesterol ^{2,3} Elevação dos níveis de glucose ⁴ Elevação dos níveis de triglicéridos ^{2,5} Glucosúria Aumento do apetite	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.4) ¹¹ .	Hipotermia ¹²	
Doenças do sistema nervoso				
Sonolência	Vertigens Acatísia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinésia ⁶	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões ¹¹ .	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7,12}	

		Distonia (incluindo movimento oculógico) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria Gaguez ¹¹ Síndrome das pernas inquieta ¹¹		
Cardiopatias				
		Bradicárdia Prolongamento do intervalo QT _c (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrila ção e morte súbita (ver secção 4.4) ¹¹	
Vasculopatias				
Hipotensão ortostática ¹⁰		Tromboembolism o (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
		Epistaxis ⁹		
Doenças gastrointestinais				
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹ Hipersecreção salivar ¹¹	Pancreatite ¹¹	
Afeções hepatobiliares				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestásticas ou mistas) ¹¹	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade		Reação a fármaco com eosinofilia e

		Alopécia		sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹	
Doenças renais e urinárias				
		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama				
	Disfunção erétil em homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo ¹²	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia ¹⁰			
Exames complementares de diagnóstico				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma ⁸	Aumento da fosfatase alcalina ¹⁰ Elevação da creatina fosfoquinase ¹⁰ Elevação da gama glutamiltransferase ¹⁰ Elevação do ácido úrico ¹⁰	Aumento da bilirrubina total		

¹Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana de 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (22,2%), $\geq 15\%$ foi frequente (4,2%) e $\geq 25\%$ foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente os doentes aumentarem $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$

do peso corporal basal com a exposição a longo-prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

²Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos), foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

³Observado em níveis iniciais normais em jejum ($< 5,17$ mmol/l) que aumentaram para elevados ($\geq 6,2$ mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴Observado para níveis basais normais em jejum ($< 5,56$ mmol/l) que aumentaram para elevados (≥ 7 mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) até valores elevados (≥ 7 mmol/l).

⁵Observado em níveis basais normais em jejum ($< 1,69$ mmol/l) que aumentaram para elevados ($\geq 2,26$ mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 2,26$ mmol/l).

⁶Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatísia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual pré-existente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinésia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

⁸ Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

⁹Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

¹⁰Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

¹¹ Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

¹²Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 6 meses.

Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4). Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso

da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo, um agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ($> 10\%$) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento $\geq 7\%$ do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento $\geq 7\%$ do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas notificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Para cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Doenças do metabolismo e da nutrição <i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso ¹³ , elevação dos níveis dos triglicéridos ¹⁴ , aumento de apetite <i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol ¹⁵
Doenças do sistema nervoso <i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência.
Doenças gastrointestinais <i>Frequentes:</i> Secura de boca.
Afeções hepatobiliares <i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
Exames complementares de diagnóstico <i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma ¹⁶

¹³ Após um tratamento de curta duração (duração mediana de 22 dias), um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%), $\geq 15\%$ do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e $\geq 25\%$ foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram $\geq 7\%$, 55,3% aumentaram $\geq 15\%$ e 29,1% aumentaram $\geq 25\%$ do seu peso corporal basal.

¹⁴ Observado em níveis basais normais em jejum ($< 1,016$ mmol/l) que aumentaram para elevados ($\geq 1,467$ mmol/l) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ($< 4,39$ mmol/l) para elevados ($\geq 5,17$ mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência $> 10\%$) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligno dos neurolépticos, depressão respiratória, aspição, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas ($< 2\%$ dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicólépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC N05A H03.

Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de recetores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos recetores (K_i : <100 nM) para a serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; recetores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e recetores histamínicos H₁. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos recetores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos recetores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os recetores da serotonina 5HT₂ do que para os recetores da dopamina D₂ e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalépsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos recetores 5-HT_{2A} do que dos dopamina D₂. Além disso, um Estudo de Imagem por Tomografia Computadorizada de Emissão de Fótons por Feixe Único (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D₂ mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizoafetivas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospetiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor, demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ($p=0,001$) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%, $p=0.055$).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de

olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindrômicos (diagnósticos).

População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à α_1 -glicoproteína ácida.

Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hematoencefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6, contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Eliminação

Após administração oral, a semivida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semivida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade > 65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semivida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semivida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57% da olanzapina marcada radioativamente, apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática ligeira a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistêmica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática (n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semivida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semivida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clônicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam, sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, miose e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

Toxicidade - dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos.

Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram, em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos, incluíam diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

Toxicidade hematológica:

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina (AUC) é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

Carcinogenicidade

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Celulose em pó
Amido de milho pregelatinizado
Amido de milho
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Zalasta 2,5 mg comprimidos

Blister em OPA/Alu/PVC, folha de alumínio: 14, 28, 35, 56, 70 ou 98 comprimidos numa caixa.

Zalasta 5 mg comprimidos

Blister em OPA/Alu/PVC, folha de alumínio: 14, 28, 35, 56, 70 ou 98 comprimidos numa caixa.

Zalasta 7,5 mg comprimidos

Blister em OPA/Alu/PVC, folha de alumínio: 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos numa caixa.

Zalasta 10 mg comprimidos

Blister em OPA/Alu/PVC, folha de alumínio: 7, 14, 28, 35, 56, 70 ou 98 comprimidos numa caixa.

Zalasta 15 mg comprimidos

Blister em OPA/Alu/PVC, folha de alumínio: 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos numa caixa.

Zalasta 20 mg comprimidos

Blister em OPA/Alu/PVC, folha de alumínio: 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos numa caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zalasta 2,5 mg comprimidos

EU/1/07/415/001-005

EU/1/07/415/057

Zalasta 5 mg comprimidos

EU/1/07/415/006-010

EU/1/07/415/058

Zalasta 7,5 mg comprimidos

EU/1/07/415/011-015

Zalasta 10 mg comprimidos

EU/1/07/415/016-021

EU/1/07/415/059

Zalasta 15 mg comprimidos

EU/1/07/415/022-026

Zalasta 20 mg comprimidos

EU/1/07/415/027-031

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de setembro de 2007

Data da última renovação: 26 de julho de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis
Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis
Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis
Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis
Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 5 mg de olanzapina.

Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 7,5 mg de olanzapina.

Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 10 mg de olanzapina.

Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de olanzapina.

Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 20 mg de olanzapina.

Excipiente com efeitos conhecidos:

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido contém 0,50 mg de aspartamo.

Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido contém 0,75 mg de aspartamo.

Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido contém 1,00 mg de aspartamo.

Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido contém 1,50 mg de aspartamo.

Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido contém 2,00 mg de aspartame.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersíveis.

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, amarelos marmoreados com possíveis manchas individuais.

Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, amarelos marmoreados com possíveis manchas individuais.

Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, amarelos marmoreados com possíveis manchas individuais.

Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, amarelos marmoreados com possíveis manchas individuais.

Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis

Os comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, amarelos marmoreados com possíveis manchas individuais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas. A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

O comprimido orodispersível Zalasta deve ser colocado na boca onde se irá dispersar rapidamente na saliva de modo a ser facilmente engolido. A remoção do comprimido orodispersível intacto da boca é difícil. Dado que o comprimido orodispersível é frágil, este deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Como alternativa pode ser dispersado num copo cheio de água imediatamente antes da administração.

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos de olanzapina, com um grau e extensão de absorção similar. Tem a mesma dosagem e frequência de administração dos comprimidos revestidos de olanzapina. O comprimido orodispersível de olanzapina pode ser utilizado como uma alternativa aos comprimidos revestidos de olanzapina.

Populações especiais

Idosos

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

Renal e/ou hepática

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

Fumadores

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não-fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não-fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose inicial. O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

População pediátrica

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6-12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex. pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de

benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação anti-Parkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação anti-Parkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

Hiperglicémia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicémia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p. ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Zalasta, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hipoglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

Alterações lipídicas

Foram observadas alterações indesejáveis nos lípidos, em doentes tratados com olanzapina em ensaios clínicos controlados por placebo (ver secção 4.8). As alterações lipídicas deverão ser tratadas de modo clinicamente, particularmente em doentes com dislipidémia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Zalasta, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

Atividade anticolinérgica

Doença concomitante: embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleos paralíticos e situações com ele relacionadas.

Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, ALT e AST. Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições pré-existentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que por qualquer razão tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropénia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, radio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropénia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

Interrupção do tratamento

Foram muito raramente notificados ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes ($0,1\%$ a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF] ≥ 500 milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF < 500 msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliémia ou hipomagnesiémia.

Tromboembolismo

Foi notificada com pouca frequência ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e o tromboembolismo venoso. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolismo venoso e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente fatores de risco para tromboembolismo venoso, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis fatores de risco de tromboembolismo venoso (TEV) (p. ex. imobilização dos doentes).

Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada,

pouco frequentemente, a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo, e por isso se sinais ou sintomas de discinesia tardia aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina. (ver secções 4.8 e 5.1).

Aspartamo

O aspartamo é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em doentes com fenilcetonúria (PKU). Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com fenilcetonúria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram efetuados estudos de interação em adultos.

Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas, parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina. (Ver a Secção 4.2).

Inibição do CYP1A2

Fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da C_{max} da olanzapina após administração da fluvoxamina foi de 54% em mulheres não-fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

Potencial da olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

A olanzapina não mostrou interação quando coadministrada com lítio ou biperideno.

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos anti-Parkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretenderem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonía, hipotonía, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg). As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto da olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em $\geq 1\%$ dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatísia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinésia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

Lista em forma de tabela das reações adversas

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Para cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não puderam ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Doenças do sistema imunitário				
		Hipersensibilidade ¹¹		
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Aumento de peso ¹	Elevação dos níveis de colesterol ^{2,3} Elevação dos níveis de glucose ⁴ Elevação dos níveis de triglicéridos ^{2,5} Glucosúria Aumento do apetite	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoadicose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.4). ¹¹	Hipotermia ¹²	
Doenças do sistema nervoso				
Sonolência	Vertigens Acatísia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinésia ⁶	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões ¹¹ . Distonia (incluindo movimento ocular) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7, 12}	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		Amnésia ⁹ Disartria Gaguez ¹¹ Síndrome das pernas inquietas ¹¹		
Cardiopatias				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT _c (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) ¹¹	
Vasculopatias				
Hipotensão ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
		Epistaxis ⁹		
Doenças gastrointestinais				
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹ Hipersecreção salivar ¹¹	Pancreatite ¹¹	
Afeções hepatobiliares				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestásticas ou mistas) ¹¹	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade Alopécia		Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹	
Doenças renais e urinárias				
		Incontinência urinária, Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama				
	Disfunção erétil em homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo ¹²	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia ¹⁰			
Exames complementares de diagnóstico				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma ⁸	Aumento da fosfatase alcalina ¹⁰ Elevação da creatina fosfoquinase ¹⁰ Elevação da gama glutamiltransferase ¹⁰ Elevação do ácido úrico ¹⁰	Aumento da bilirrubina total		

¹Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana de 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (22,2%), $\geq 15\%$ foi frequente (4,2%) e $\geq 25\%$ foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente os doentes aumentarem $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ do peso corporal basal com a exposição a longo-prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

²Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos), foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

³Observado em níveis iniciais normais em jejum ($< 5,17$ mmol/l) que aumentaram para elevados ($\geq 6,2$ mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴Observado para níveis basais normais em jejum ($< 5,56$ mmol/l) que aumentaram para elevados (≥ 7 mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) até valores elevados (≥ 7 mmol/l).

⁵Observado em níveis basais normais em jejum ($< 1,69$ mmol/l) que aumentaram para elevados ($\geq 2,26$ mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 2,26$ mmol/l).

⁶Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatísia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual pré-existente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinésia tardia e/ou outras síndromes extrapiramidais tardios.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudção, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

⁸ Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

⁹Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

¹⁰Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

¹¹ Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

¹²Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 6 meses.

Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4). Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo, um agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis (> 10%) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento $\geq 7\%$ do peso corporal de base em 17, 4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento $\geq 7\%$ do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas notificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Para cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Doenças do metabolismo e da nutrição <i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso ¹³ , elevação dos níveis dos triglicéridos ¹⁴ , aumento de apetite <i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol ¹⁵
Doenças do sistema nervoso <i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência.
Doenças gastrointestinais <i>Frequentes:</i> Secura de boca.
Afeções hepatobiliares <i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
Exames complementares de diagnóstico <i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma ¹⁶

¹³ Após um tratamento de curta duração (duração mediana de 22 dias), um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%), $\geq 15\%$ do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e $\geq 25\%$ foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram $\geq 7\%$, 55,3% aumentaram $\geq 15\%$ e 29,1% aumentaram $\geq 25\%$ do seu peso corporal basal.

¹⁴ Observado em níveis basais normais em jejum ($< 1,016$ mmol/l) que aumentaram para elevados ($\geq 1,467$ mmol/l) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ($< 4,39$ mmol/l) para elevados ($\geq 5,17$ mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência > 10%) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligno dos neurolépticos, depressão respiratória, aspição, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas (< 2% dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC N05A H03.

Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de recetores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos recetores (K_i : <100 nM) para a serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; recetores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e recetores histamínicos H₁. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos recetores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos recetores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os recetores da serotonina 5HT₂ do que para os recetores da dopamina D₂ e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalépsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos recetores 5-HT_{2A} do que dos dopamina D₂. Além disso, um Estudo de Imagem por Tomografia Computadorizada de Emissão de Fótons por Feixe Único (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D₂ mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrênicos apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizoafetivas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospetiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor, demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ($p=0,001$) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%, $p=0.055$).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindrómicos (diagnósticos).

População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos de olanzapina, com um grau e extensão de absorção similar. O comprimido orodispersível de olanzapina pode ser utilizado como uma alternativa aos comprimidos de olanzapina.

Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à α_1 -glicoproteína ácida.

Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hematoencefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6, contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Eliminação

Após administração oral, a semivida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semivida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade > 65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semivida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semivida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57% da olanzapina marcada radioativamente, apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática ligeira a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática (n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semivida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semivida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clônicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam, sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, miose e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

Toxicidade - dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos.

Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram, em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos, incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

Toxicidade hematológica:

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina (AUC) é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogênicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou atividade mutagênica ou clastogênica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

Carcinogenicidade

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogênica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Celulose microcristalina
Crospovidona
Hidroxipropilcelulose parcialmente substituída
Aspartamo
Silicato de cálcio
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos orodispersíveis Zalasta estão disponíveis em caixas de 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos em blisters de Alu/OPA/Alu/PVC.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis
EU/1/07/415/032-036

Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis
EU/1/07/415/037-041

Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis
EU/1/07/415/042-046

Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis
EU/1/07/415/047-051

Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis
EU/1/07/415/052-056

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de setembro de 2007
Data da última renovação: 26 de julho de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE Zalasta 2,5 mg COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zalasta 2,5 mg comprimidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 2,5 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido

14 comprimidos
28 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 2,5 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 2,5 mg COMPRIMIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 2,5 mg comprimidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE Zalasta 5 mg COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zalasta 5 mg comprimidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido

14 comprimidos
28 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 5 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 5 mg COMPRIMIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 5 mg comprimidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE Zalasta 7,5 mg COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zalasta 7,5 mg comprimidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 7,5 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido

14 comprimidos
28 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/415/011 (14 comprimidos)
EU/1/07/415/012 (28 comprimidos)
EU/1/07/415/013 (35 comprimidos)
EU/1/07/415/014 (56 comprimidos)
EU/1/07/415/015 (70 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 7,5 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 7,5 mg COMPRIMIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 7,5 mg comprimidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE Zalasta 10 mg COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zalasta 10 mg comprimidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido

7 comprimidos
14 comprimidos
28 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 10 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 10 mg COMPRIMIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 10 mg comprimidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3 PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE Zalasta 15 mg COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zalasta 15 mg comprimidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido

14 comprimidos
28 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 15 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 15 mg COMPRIMIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 15 mg comprimidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE Zalasta 20 mg COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zalasta 20 mg comprimidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido

14 comprimidos
28 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora do da vista e alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 20 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 20 mg COMPRIMIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 20 mg comprimidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 5 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos orodispersíveis

14 comprimidos orodispersíveis
28 comprimidos orodispersíveis
35 comprimidos orodispersíveis
56 comprimidos orodispersíveis
70 comprimidos orodispersíveis

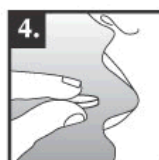
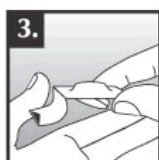
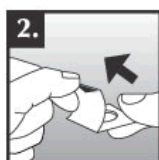
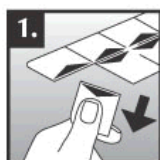
5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Não pegue nos comprimidos com as mãos molhadas uma vez que os comprimidos podem partir-se.

1. Segure a tira de blister nas pontas e separe uma célula de blister do resto da tira cortando com cuidado pelo picotado.
2. Cuidadosamente retire a parte de trás.
3. Com cuidado empurre o comprimido para fora.
4. Coloque o comprimido na boca. Dissolver-se-á diretamente na boca, de modo a poder ser facilmente engolido.



O Zalasta pode ser tomado com ou sem água.

Pode também colocar o comprimido num copo ou chávena cheia de água. Beba-a imediatamente.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

1. Separe e levante.
2. Retire.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 7,5 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos orodispersíveis

14 comprimidos orodispersíveis
28 comprimidos orodispersíveis
35 comprimidos orodispersíveis
56 comprimidos orodispersíveis
70 comprimidos orodispersíveis

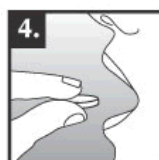
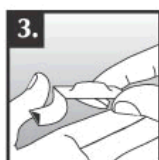
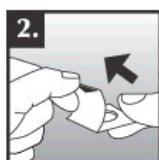
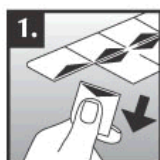
5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Não pegue nos comprimidos com as mãos molhadas uma vez que os comprimidos podem partir-se.

1. Segure a tira de blister nas pontas e separe uma célula de blister do resto da tira cortando com cuidado pelo picotado.
2. Cuidadosamente retire a parte de trás.
3. Com cuidado empurre o comprimido para fora.
4. Coloque o comprimido na boca. Dissolver-se-á diretamente na boca, de modo a poder ser facilmente engolido.



O Zalasta pode ser tomado com ou sem água.

Pode também colocar o comprimido num copo ou chávena cheia de água. Beba-a imediatamente.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

1. Separe e levante.
2. Retire.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 10 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos orodispersíveis

14 comprimidos orodispersíveis
28 comprimidos orodispersíveis
35 comprimidos orodispersíveis
56 comprimidos orodispersíveis
70 comprimidos orodispersíveis

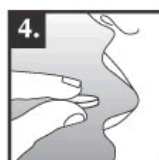
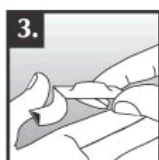
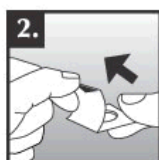
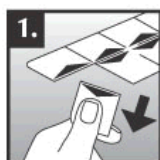
5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Não pegue nos comprimidos com as mãos molhadas uma vez que os comprimidos podem partir-se.

1. Segure a tira de blister nas pontas e separe uma célula de blister do resto da tira cortando com cuidado pelo picotado.
2. Cuidadosamente retire a parte de trás.
3. Com cuidado empurre o comprimido para fora.
4. Coloque o comprimido na boca. Dissolver-se-á diretamente na boca, de modo a poder ser facilmente engolido.



O Zalasta pode ser tomado com ou sem água.

Pode também colocar o comprimido num copo ou chávena cheia de água. Beba-a imediatamente.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

1. Separe e levante.
2. Retire.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos orodispersíveis

14 comprimidos orodispersíveis
28 comprimidos orodispersíveis
35 comprimidos orodispersíveis
56 comprimidos orodispersíveis
70 comprimidos orodispersíveis

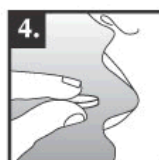
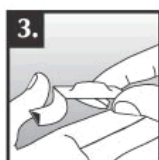
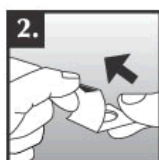
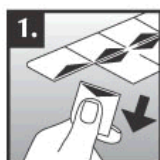
5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Não pegue nos comprimidos com as mãos molhadas uma vez que os comprimidos podem partir-se.

1. Segure a tira de blister nas pontas e separe uma célula de blister do resto da tira cortando com cuidado pelo picotado.
2. Cuidadosamente retire a parte de trás.
3. Com cuidado empurre o comprimido para fora.
4. Coloque o comprimido na boca. Dissolver-se-á diretamente na boca, de modo a poder ser facilmente engolido.



O Zalasta pode ser tomado com ou sem água.

Pode também colocar o comprimido num copo ou chávena cheia de água. Beba-a imediatamente.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

1. Separe e levante.
2. Retire.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 20 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos orodispersíveis

14 comprimidos orodispersíveis
28 comprimidos orodispersíveis
35 comprimidos orodispersíveis
56 comprimidos orodispersíveis
70 comprimidos orodispersíveis

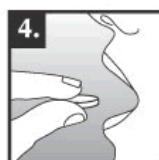
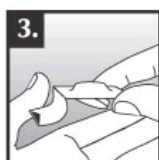
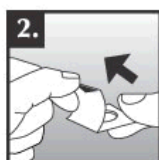
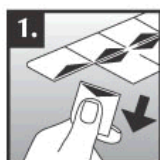
5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes utilizar.

Via oral

Não pegue nos comprimidos com as mãos molhadas uma vez que os comprimidos podem partir-se.

1. Segure a tira de blister nas pontas e separe uma célula de blister do resto da tira cortando com cuidado pelo picotado.
2. Cuidadosamente retire a parte de trás.
3. Com cuidado empurre o comprimido para fora.
4. Coloque o comprimido na boca. Dissolver-se-á diretamente na boca, de modo a poder ser facilmente engolido.



O Zalasta pode ser tomado com ou sem água.

Pode também colocar o comprimido num copo ou chávena cheia de água. Beba-a imediatamente.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

1. Separe e levante.
2. Retire.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zalasta 2,5 mg comprimidos

Zalasta 5 mg comprimidos

Zalasta 7,5 mg comprimidos

Zalasta 10 mg comprimidos

Zalasta 15 mg comprimidos

Zalasta 20 mg comprimidos

olanzapina

Leia com atenção todo este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zalasta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zalasta
3. Como tomar Zalasta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zalasta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zalasta e para que é utilizado

Zalasta contém como substância ativa olanzapina. Zalasta pertence a um grupo de medicamentos denominados antipsicóticos e é utilizado no tratamento das seguintes doenças:

- Esquizofrenia, uma doença com sintomas tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, ilusões, suspeitas invulgares e retraimento emocional e social. As pessoas com esta doença podem também sentir-se deprimidas, ansiosas ou tensas.
- Episódios maníacos moderados a graves, uma doença com sintomas de excitação ou euforia

Zalasta mostrou prevenir a recorrência destes sintomas em doentes com distúrbios bipolares, cujos episódios maníacos responderam ao tratamento com olanzapina.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zalasta

Não tome Zalasta:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à olanzapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Uma reação alérgica pode ser reconhecida como um exantema, comichão, face ou lábios inchados ou falta de ar. Se isto acontecer consigo, informe o seu médico.
- Se lhe tiverem sido previamente diagnosticados problemas oculares, como por exemplo certos tipos de glaucoma (aumento da pressão ocular).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zalasta

- Não se recomenda o uso de Zalasta em doentes idosos com demência, dado que podem ocorrer efeitos secundários graves.

- Fármacos deste tipo podem causar movimentos alterados, principalmente da face ou da língua. Se isto acontecer após ter-lhe sido administrado Zalasta, fale com o seu médico.
- Muito raramente, os fármacos deste tipo provocam uma combinação de febre, respiração ofegante, sudorese, rigidez muscular e entorpecimento ou sonolência. No caso de isso acontecer, contacte o médico imediatamente.
- Observou-se um aumento de peso em doentes a tomar Zalasta. Você e o seu médico devem verificar o seu peso com regularidade. Considere consultar um nutricionista ou pedir ajuda com um plano de dieta, se necessário.
- Observaram-se elevados níveis de açúcar e de gordura no sangue (triglicéridos e colesterol) em doentes a tomar Zalasta. Antes de começar a tomar Zalasta, o seu médico deve mandar fazer análises ao sangue para verificar os níveis de açúcar e certos níveis de gordura no sangue.
- Informe o seu médico se você ou alguém da sua família tiver história de coágulos no sangue, dado que este tipo de medicamentos tem sido associado com a formação de coágulos sanguíneos.

Caso sofra de algumas das doenças que se seguem, fale com o seu médico o mais rapidamente possível:

- Acidente vascular cerebral (AVC) ou “mini” AVC (sintomas temporários de AVC)
- Doença de Parkinson
- Problemas da próstata
- Congestão intestinal (Íleus Paralyticus)
- Doença do fígado ou rins
- Distúrbios sanguíneos
- Doença cardíaca
- Diabetes
- Epilepsia
- Se você sabe que pode ter uma carência em sal, como resultado de diarreia grave prolongada e vômitos (estar doente) ou pelo uso de diuréticos (comprimidos para urinar).

Se sofre de demência, o seu médico deverá ser informado por si ou pela pessoa que o acompanha, se alguma vez sofreu um AVC ou um “mini” AVC.

Se tiver mais de 65 anos de idade, como precaução de rotina, a sua pressão arterial deve ser monitorizada pelo seu médico.

Crianças e adolescentes

Zalasta não é para ser tomado por doentes que tenham menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Zalasta

Tome apenas outros medicamentos enquanto estiver a tomar Zalasta, se o seu médico lhe disser que pode fazê-lo. Pode sentir-se sonolento se tomar Zalasta com antidepressivos ou com medicamentos para a ansiedade ou para o ajudar a dormir (tranquilizantes).

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar:

- medicamentos para a doença de Parkinson
- carbamazepina (um antiepiléptico e estabilizador do humor), fluvoxamina (um antidepressivo), ou ciprofloxacina (um antibiótico), uma vez que pode ser necessário alterar a sua dose de Zalasta.

Zalasta com álcool

Não tome qualquer bebida com álcool enquanto estiver a tomar Zalasta, visto que com álcool em simultâneo podem fazer com que se sinta sonolento.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar, dado que pequenas quantidades de Zalasta podem passar para o leite materno.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram Zalasta no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Existe um risco de se sentir sonolento quando tomar Zalasta. Se isto se verificar, não conduza nem trabalhe com quaisquer ferramentas ou máquinas. Informe o seu médico.

Zalasta contém lactose.

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Zalasta

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico informá-lo-á da quantidade de comprimidos de Zalasta que deve tomar e durante quanto tempo os deve continuar a tomar. A dose diária de Zalasta é entre 5 mg e 20 mg.

Consulte o seu médico se os seus sintomas voltarem, mas não pare de tomar Zalasta a não ser que o seu médico lhe diga que pode fazê-lo.

Deve tomar os seus comprimidos de Zalasta uma vez por dia, seguindo as indicações do seu médico. Tente tomar os seus comprimidos à mesma hora todos os dias. Não interessa se os toma com ou sem alimentos. Deve engolir os comprimidos inteiros com água.

Se tomar mais Zalasta do que deveria:

Os doentes que tomarem mais Zalasta do que deveriam podem ter os seguintes sintomas: batimentos rápidos do coração, agitação/agressividade, problemas na fala, movimentos involuntários (especialmente da face ou da língua) e redução do nível de consciência. Outros sintomas podem ser: confusão mental, convulsões (epilepsia), coma, uma combinação de febre, respiração rápida, suores, rigidez muscular e sedação ou sonolência, diminuição da frequência respiratória, aspiração, pressão arterial alta ou baixa, alterações anormais do ritmo cardíaco. Se tiver algum dos sintomas acima descritos contacte o seu médico ou o hospital imediatamente. Mostre ao médico a sua embalagem de comprimidos.

Caso se tenha esquecido de tomar Zalasta:

Tome os comprimidos assim que se lembrar. Não tome duas doses num dia.

Se parar de tomar Zalasta

Não pare de tomar os seus comprimidos só porque se sente melhor. É importante que continue a tomar Zalasta durante o tempo que o seu médico lhe indicou.

Se parar de tomar Zalasta repentinamente, poderão surgir sintomas como suores, dificuldade em dormir, tremor, ansiedade ou náusea e vômitos. O seu médico poderá sugerir-lhe para reduzir a dose gradualmente antes de interromper o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas

Informe o seu médico imediatamente se tiver;

- movimentos involuntários (um efeito indesejável frequente que pode afetar 1 em cada 10 pessoas), especialmente da face ou da língua;
- coágulos de sangue nas veias, (um efeito indesejável pouco frequente que pode afetar 1 em cada 100 pessoas) especialmente nas pernas (os sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão nas pernas), os quais podem circular através dos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dores no peito e dificuldade em respirar. Se notar alguns destes sintomas, procure aconselhamento médico imediatamente.
- uma combinação de febre, respiração acelerada, sudorese, rigidez muscular e sonolência ou tonturas (a frequência deste efeito indesejável não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) incluem: aumento de peso; sonolência e aumento dos níveis de prolactina no sangue. Na fase inicial do tratamento, algumas pessoas podem sentir-se tontas ou desmaiar (com diminuição da frequência cardíaca), especialmente quando se levantam após estarem sentadas ou deitadas. Estes sintomas são passageiros, mas no caso de não passarem, informe o seu médico.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas) incluem alterações dos níveis de algumas células sanguíneas e gorduras em circulação e no início do tratamento, aumentos temporários das enzimas do fígado; aumento de açúcar no sangue e na urina; aumento dos níveis de ácido úrico e da creatina fosfoquinase no sangue; aumento do apetite; tonturas; agitação; tremor; movimentos musculares estranhos (disquinesia); prisão de ventre; secura de boca; exantema; falta de forças; fadiga extrema; retenção de fluidos, causando inchaço das mãos, dos tornozelos ou dos pés; febre, dores nas articulações e disfunções sexuais tais como diminuição da libido em homens e mulheres ou disfunção erétil nos homens.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas) incluem hipersensibilidade p. ex. inchaço da boca e da garganta, comichão, vermelhidão na pele); início ou agravamento da diabetes, ocasionalmente associado com cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma; convulsões, normalmente associadas a uma história clínica de convulsões (epilepsia); rigidez muscular ou espasmos (incluindo movimentos giratórios dos olhos); síndrome das pernas inquietas; problemas no discurso; gaguez, abrandamento do ritmo cardíaco; sensibilidade à luz; sangramento do nariz; distensão abdominal; baba, perda de memória ou esquecimento; incontinência urinária; dificuldade em urinar; alopecia; ausência ou diminuição dos períodos menstruais, e alterações mamárias em homens e mulheres, tais como produção anormal de leite ou crescimento anormal do peito.

Efeitos secundários raros (podem afetar 1 em cada 1.000 pessoas) incluem diminuição da temperatura normal do corpo; ritmo cardíaco anormal; morte súbita e inexplicável; inflamação do pâncreas, provocando uma forte dor de estômago, febre e náusea; doença do fígado, visível sob a forma de amarelecimento da pele e dos olhos; doença muscular que se apresenta sob a forma de dores fortes ou de intensidade moderada inexplicáveis, e ereção prolongada e/ou dolorosa.

Efeitos secundários muito raros incluem reações alérgicas graves, tais como reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). A DRESS manifesta-se inicialmente como sintomas gripais com uma erupção cutânea no rosto e, posteriormente erupção cutânea alargada, temperatura alta, gânglios linfáticos aumentados de volume, aumento dos níveis das enzimas hepáticas nas análises de sangue e aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia).

Enquanto estiverem a tomar olanzapina, os doentes idosos com demência estão sujeitos à ocorrência de acidente vascular cerebral, pneumonia, incontinência urinária, quedas, fadiga extrema, alucinações visuais, febre, vermelhidão da pele e problemas na marcha. Foram notificados alguns casos fatais neste grupo específico de doentes.

Em doentes com a doença de Parkinson, Zalasta pode agravar os sintomas.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale como seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zalasta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zalasta

- A substância ativa é a olanzapina. Cada comprimido contém 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de olanzapina.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose em pó, amido pregelatinizado (origem vegetal), amido de milho, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio. Ver secção 2 “Zalasta contém lactose”.

Qual o aspeto de Zalasta e conteúdo da embalagem

Zalasta 2,5 mg comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas.

Zalasta 5 mg comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “5”.

Zalasta 7,5 mg comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “7.5”.

Zalasta 10 mg comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “10”.

Zalasta 15 mg comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “15”.

Zalasta 20 mg comprimidos são redondos, ligeiramente biconvexos, ligeiramente amarelos com possíveis manchas individuais amarelas e com uma inscrição “20”.

Zalasta 2,5 mg: Blister, 14, 28, 35, 56, 70 ou 98 comprimidos numa caixa.

Zalasta 5 mg: Blister, 14, 28, 35, 56, 70 ou 98 comprimidos numa caixa.

Zalasta 7,5 mg: Blister, 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos numa caixa.

Zalasta 10 mg: Blister, 7, 14, 28, 35, 56, 70 ou 98 comprimidos numa caixa.

Zalasta 15 mg: Blister, 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos numa caixa.

Zalasta 20 mg: Blister, 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos numa caixa.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis
Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis
Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis
Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis
Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis
olanzapina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar o medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zalasta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zalasta
3. Como tomar Zalasta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zalasta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zalasta e para que é utilizado

Zalasta contém como substância ativa olanzapina. Zalasta pertence a um grupo de medicamentos denominados antipsicóticos e é utilizado no tratamento das seguintes doenças:

- Esquizofrenia, uma doença com sintomas tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, ilusões, suspeitas invulgares e retraimento emocional e social. As pessoas com esta doença podem também sentir-se deprimidas, ansiosas ou tensas.
- Episódios maníacos moderados a graves, uma doença com sintomas de excitação ou euforia

Zalasta mostrou prevenir a recorrência destes sintomas em doentes com distúrbios bipolares, cujos episódios maníacos responderam ao tratamento com olanzapina.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zalasta

Não tome Zalasta:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à olanzapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Uma reação alérgica pode ser reconhecida como um exantema, comichão, face ou lábios inchados ou falta de ar. Se isto acontecer consigo, informe o seu médico.
- Se lhe tiverem sido previamente diagnosticados problemas oculares, como por exemplo certos tipos de glaucoma (aumento da pressão ocular).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zalasta

- Não se recomenda o uso de Zalasta em doentes idosos com demência, dado que podem ocorrer efeitos secundários graves.
- Fármacos deste tipo podem causar movimentos alterados, principalmente da face ou da língua. Se isto acontecer após ter-lhe sido administrado Zalasta, fale com o seu médico.

- Muito raramente, os fármacos deste tipo provocam uma combinação de febre, respiração ofegante, sudorese, rigidez muscular e entorpecimento ou sonolência. No caso de isso acontecer, contacte o médico imediatamente.
- Observou-se um aumento de peso em doentes a tomar Zalasta. Você e o seu médico devem verificar o seu peso com regularidade. Considere consultar um nutricionista ou pedir ajuda com um plano de dieta, se necessário.
- Observaram-se elevados níveis de açúcar e de gordura no sangue (triglicéridos e colesterol) em doentes a tomar Zalasta. Antes de começar a tomar Zalasta, o seu médico deve mandar fazer análises ao sangue para verificar os níveis de açúcar e certos níveis de gordura no sangue.
- Informe o seu médico se você ou alguém da sua família tiver história de coágulos no sangue, dado que este tipo de medicamentos tem sido associado com a formação de coágulos sanguíneos.

Caso sofra de algumas das doenças que se seguem, fale com o seu médico o mais rapidamente possível:

- Acidente vascular cerebral (AVC) ou “mini” AVC (sintomas temporários de AVC)
- Doença de Parkinson
- Problemas da próstata
- Congestão intestinal (Íleus Paralyticus)
- Doença do fígado ou rins
- Distúrbios sanguíneos
- Doença cardíaca
- Diabetes
- Epilepsia
- Se você sabe que pode ter uma carência em sal, como resultado de diarreia grave prolongada e vômitos (estar doente) ou pelo uso de diuréticos (comprimidos para urinar).

Se sofre de demência, o seu médico deverá ser informado por si ou pela pessoa que o acompanha, se alguma vez sofreu um AVC ou um “mini” AVC.

Se tiver mais de 65 anos de idade, como precaução de rotina, a sua pressão arterial deve ser monitorizada pelo seu médico.

Crianças e adolescentes

Zalasta não é para ser tomado por doentes que tenham menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Zalasta

Tome apenas outros medicamentos enquanto estiver a tomar Zalasta, se o seu médico lhe disser que pode fazê-lo. Pode sentir-se sonolento se tomar Zalasta com antidepressivos ou com medicamentos para a ansiedade ou para o ajudar a dormir (tranquilizantes).

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar:

- medicamentos para a doença de Parkinson
- carbamazepina (um antiepiléptico e estabilizador do humor, fluvoxamina (um antidepressivo), ou ciprofloxacina (um antibiótico), uma vez que pode ser necessário alterar a sua dose de Zalasta.

Ao tomar Zalasta com álcool

Não tome qualquer bebida com álcool enquanto estiver a tomar Zalasta, visto que com álcool em simultâneo podem fazer com que se sinta sonolento.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar, dado que pequenas quantidades de Zalasta podem passar para o leite materno.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram Zalasta no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Existe um risco de se sentir sonolento quando tomar Zalasta. Se isto se verificar, não conduza nem trabalhe com quaisquer ferramentas ou máquinas. Informe o seu médico.

Zalasta contém aspartamo.

Este medicamento contém 0,50 mg de aspartamo em cada comprimido orodispersível de 5 mg.

Este medicamento contém 0,75 mg de aspartamo em cada comprimido orodispersível de 7,5 mg.

Este medicamento contém 1,00 mg de aspartamo em cada comprimido orodispersível de 10 mg.

Este medicamento contém 1,50 mg de aspartamo em cada comprimido orodispersível de 15 mg.

Este medicamento contém 2,00 mg de aspartamo em cada comprimido orodispersível de 20 mg.

O aspartamo é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial se tiver fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o seu organismo não a consegue remover adequadamente.

3. Como tomar Zalasta

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico informá-lo-á da quantidade de comprimidos de Zalasta que deve tomar e durante quanto tempo os deve continuar a tomar. A dose diária de Zalasta é entre 5 mg e 20 mg.

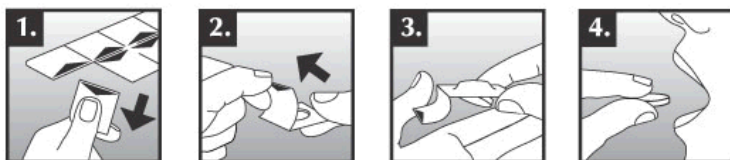
Consulte o seu médico se os seus sintomas voltarem, mas não pare de tomar Zalasta a não ser que o seu médico lhe diga que pode fazê-lo.

Deve tomar os seus comprimidos de Zalasta uma vez por dia, seguindo as indicações do seu médico. Tente tomar os seus comprimidos à mesma hora todos os dias. Não interessa se os toma com ou sem alimentos.

Como tomar Zalasta

Os comprimidos de Zalasta partem-se facilmente, assim deve pegar neles com cuidado. Não pegue nos comprimidos com as mãos molhadas uma vez que os comprimidos podem partir-se. Retirar o comprimido da embalagem:

1. Segure a tira de blister nas pontas e separe uma célula de blister do resto da tira cortando com cuidado pelo picotado.
2. Cuidadosamente retire a parte de trás.
3. Com cuidado empurre o comprimido para fora.
4. Coloque o comprimido na boca. Dissolver-se-á diretamente na boca, de modo a poder ser facilmente engolido.



O comprimido começa por desfazer-se na boca em segundos e pode depois ser engolido com ou sem água. A sua boca deve estar vazia antes de colocar o comprimido na língua.

Pode também colocar o comprimido num copo ou chávena cheia de água. Beba-a imediatamente.

Se tomar mais Zalasta do que deveria:

Os doentes que tomarem mais Zalasta do que deveriam podem ter os seguintes sintomas: batimentos rápidos do coração, agitação/agressividade, problemas na fala, movimentos involuntários (especialmente da face ou da língua) e redução do nível de consciência. Outros sintomas podem ser: confusão mental, convulsões (epilepsia), coma, uma combinação de febre, respiração rápida, suores, rigidez muscular e sedação ou sonolência, diminuição da frequência respiratória, aspiração, pressão arterial alta ou baixa, alterações anormais do ritmo cardíaco. Se tiver algum dos sintomas acima descritos, contacte o seu médico ou o hospital imediatamente. Mostre ao médico a sua embalagem de comprimidos.

Caso se tenha esquecido de tomar Zalasta:

Tome os comprimidos assim que se lembrar. Não tome duas doses num dia.

Se parar de tomar Zalasta

Não pare de tomar os seus comprimidos só porque se sente melhor. É importante que continue a tomar Zalasta durante o tempo que o seu médico lhe indicou.

Se parar de tomar Zalasta repentinamente, poderão surgir sintomas como suores, dificuldade em dormir, tremor, ansiedade ou náusea e vômitos. O seu médico poderá sugerir-lhe para reduzir a dose gradualmente antes de interromper o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se tiver;

- movimentos involuntários (um efeito indesejável frequente que pode afetar 1 em cada 10 pessoas) especialmente da face ou da língua;
- coágulos de sangue nas veias, (um efeito indesejável pouco frequente que pode afetar 1 em cada 100 pessoas) especialmente nas pernas (os sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão nas pernas), os quais podem circular através dos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dores no peito e dificuldade em respirar. Se notar alguns destes sintomas, procure aconselhamento médico imediatamente.
- uma combinação de febre, respiração acelerada, sudção, rigidez muscular e sonolência ou tonturas (a frequência deste efeito indesejável não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) incluem: aumento de peso; sonolência e aumento dos níveis de prolactina no sangue. Na fase inicial do tratamento, algumas pessoas podem sentir-se tontas ou desmaiar (com diminuição da frequência

cardíaca), especialmente quando se levantam após estarem sentadas ou deitadas. Estes sintomas são passageiros, mas no caso de não passarem, informe o seu médico.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas) incluem alterações dos níveis de algumas células sanguíneas e gorduras em circulação; e no início do tratamento, aumentos temporários das enzimas do fígado; aumento de açúcar no sangue e na urina; aumento dos níveis de ácido úrico e da creatina fosfoquinase no sangue; aumento do apetite; tonturas; agitação; tremor; movimentos musculares estranhos (disquinesia); movimentos involuntários (especialmente da face ou da língua); prisão de ventre; secura de boca; exantema; falta de forças; fadiga extrema; retenção de fluidos, causando inchaço das mãos, dos tornozelos ou dos pés; febre, dores nas articulações e disfunções sexuais tais como diminuição da libido em homens e mulheres ou disfunção erétil nos homens.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas) incluem hipersensibilidade p. ex. inchaço da boca e da garganta, comichão, vermelhidão na pele); início ou agravamento da diabetes, ocasionalmente associado com cetoacidose (cetona no sangue e na urina) ou coma; convulsões, normalmente associadas a uma história clínica de convulsões (epilepsia); rigidez muscular ou espasmos (incluindo movimentos giratórios dos olhos); síndrome das pernas inquietas; problemas no discurso; gaguez, abrandamento do ritmo cardíaco; sensibilidade à luz; sangramento do nariz; distensão abdominal; baba, perda de memória ou esquecimento; incontinência urinária; dificuldade em urinar; alopecia; ausência ou diminuição dos períodos menstruais; alterações mamárias em homens e mulheres, tais como produção anormal de leite ou crescimento anormal do peito.

Efeitos secundários raros (podem afetar 1 em cada 1.000 pessoas) incluem diminuição da temperatura normal do corpo; ritmo cardíaco anormal; morte súbita e inexplicável; inflamação do pâncreas, provocando uma forte dor de estômago, febre e náusea; doença do fígado, visível sob a forma de amarelecimento da pele e dos olhos; doença muscular que se apresenta sob a forma de dores fortes ou de intensidade moderada inexplicáveis; ereção prolongada e/ou dolorosa.

Efeitos secundários muito raros incluem reações alérgicas graves, tais como reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). A DRESS manifesta-se inicialmente como sintomas gripais com uma erupção cutânea no rosto e, posteriormente erupção cutânea alargada, temperatura alta, gânglios linfáticos aumentados de volume, aumento dos níveis das enzimas hepáticas nas análises de sangue e aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia).

Enquanto estiverem a tomar olanzapina, os doentes idosos com demência estão sujeitos à ocorrência de acidente vascular cerebral, pneumonia, incontinência urinária, quedas, fadiga extrema, alucinações visuais, febre, vermelhidão da pele e problemas na marcha. Foram notificados alguns casos fatais neste grupo específico de doentes.

Em doentes com a doença de Parkinson, Zalasta pode agravar os sintomas.

Comunicação de efeitos secundários

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, por favor informe o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zalasta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zalasta

- A substância ativa é a olanzapina. Cada comprimido orodispersível contém 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de olanzapina.
- Os outros componentes são manitol, celulose microcristalina, crospovidona, hidroxipropilcelulose parcialmente substituída, aspartamo, silicato de cálcio, estearato de magnésio.
Ver secção 2 “Zalasta contém aspartamo”.

Qual o aspeto de Zalasta e conteúdo da embalagem

Zalasta comprimidos orodispersíveis de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg são redondos, ligeiramente biconvexos, amarelos marmoreados com possíveis manchas individuais.

Zalasta 5 mg comprimidos orodispersíveis estão disponíveis em embalagens com blisters contendo 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos.

Zalasta 7,5 mg comprimidos orodispersíveis estão disponíveis em embalagens com blisters contendo 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos.

Zalasta 10 mg comprimidos orodispersíveis estão disponíveis em embalagens com blisters contendo 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos.

Zalasta 15 mg comprimidos orodispersíveis estão disponíveis em embalagens com blisters contendo 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos.

Zalasta 20 mg comprimidos orodispersíveis estão disponíveis em embalagens com blisters contendo 14, 28, 35, 56 ou 70 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

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

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.