

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zalasta 2,5 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 2,5 mg olanzapiny.

Zalasta 5 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 5 mg olanzapiny.

Zalasta 7,5 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 7,5 mg olanzapiny.

Zalasta 10 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 10 mg olanzapiny.

Zalasta 15 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 15 mg olanzapiny.

Zalasta 20 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 20 mg olanzapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu  
Zalasta 2,5 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 40,4 mg laktozy.

Zalasta 5 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 80,9 mg laktozy.

Zalasta 7,5 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 121,3 mg laktozy.

Zalasta 10 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 161,8 mg laktozy.

Zalasta 15 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 242,7 mg laktozy.

Zalasta 20 mg tabletki  
Każda tabletki zawiera 323,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Zalasta 2,5 mg tabletki

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek.

#### Zalasta 5 mg tabletki

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „5”.

#### Zalasta 7,5 mg tabletki

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „7.5”.

#### Zalasta 10 mg tabletki

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „10”.

#### Zalasta 15 mg tabletki

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „15”.

#### Zalasta 20 mg tabletki

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, nieco żółte z możliwością występowania pojedynczych żółtych plamek oraz napisem „20”.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dorośli

Schizofrenia: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg jako dawka pojedyncza w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę. U pacjentów, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego

pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Mniejsza dawka początkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby*

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

##### *Osoby palące tytoń*

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.5).

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2)

##### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Znacznie większy przyrost masy ciała oraz większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny zgłaszano podczas krótkotrwałych badań z udziałem młodzieży, niż w badaniach z udziałem dorosłych (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić po kilku dniach lub tygodniach. W tym czasie należy dokładnie monitorować stan pacjentów.

#### Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobowo dawka 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującymi populację pacjentów do zwiększonej

śmiertelności, był wiek > 65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% wobec 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek > 75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

### Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni te same leki przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg/dobę i następnie zwiększano – w zależności od decyzji badacza – maksymalnie do 15 mg/dobę.

### Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Podczas stosowania olanzapiny również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

### Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. wykonywać pomiar stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na rok. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt Zalasta, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na kwartał.

### Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt Zalasta, należy

regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpyschotycznego, np. przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie co 5 lat.

#### Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: choć wykazano aktywność antycholinergiczną olanzapiny *in vitro*, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

#### Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności amniotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

#### Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiegokolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i(lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących leki mogące wywołać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i(lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku indukowanym przez leki w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego spowodowanym przez współistniejącą chorobę, radioterapię lub chemioterapię oraz u pacjentów z hipereozynofilią lub z chorobą mieloproliferacyjną. Często zgłaszano występowanie neutropenii u pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i walproinianem (patrz punkt 4.8).

#### Przerwanie leczenia

Rzadko ( $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ ), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

#### Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF  $< 500$  ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże, należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QTc, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, zmniejszonym stężeniem potasu lub magnezu we krwi.

#### Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ( $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Przyczyny pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie zostały ustalone. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, np. unieruchomienie, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

#### Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Ze względu na to, że olanzapina działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując ją jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z

alkoholem. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą.

#### Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

#### Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

#### Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

#### Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

#### Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiana parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### Laktoza

Zalasta tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi problemami nietolerancji galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

Ponieważ olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które mogą wybiórczo indukować lub hamować ten izoenzym mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.

#### Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

### Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny. C<sub>max</sub> olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększało się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

### Zmniejszenie dostępności biologicznej

Węgiel aktywowany zmniejsza dostępność biologiczną olanzapiny podawanej doustnie o 50 do 60%, i dlatego należy go podawać co najmniej 2 godziny przed lub po przyjęciu olanzapiny.

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zubożających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie wpływały na farmakokinetykę olanzapiny.

### Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

Olanzapina może wywierać antagonistyczne działanie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

### Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących leki mogące hamować aktywność ośrodkowego układu nerwowego i alkohol.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny i produktów podawanych w leczeniu choroby Parkinsona u pacjentów z chorobą Parkinsona i otępieniem (patrz punkt 4.4)

### Odstęp QTc

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie olanzapinę z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy poinformować pacjentkę, aby powiadomiła lekarza, o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Ze względu na ograniczone doświadczenie u kobiet w ciąży, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Po urodzeniu, noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym olanzapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

### Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

### Płodność

Wpływ na płodność nie jest znany (dane przedkliniczne, patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Ponieważ olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby podczas obsługiwanie maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### Dorośli

Najczęściej (u  $\geq 1\%$  pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskieneza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
	Eozynofilia Leukopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocytopenia <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
		Nadwrażliwość <sup>11</sup>		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Zwiększenie masy ciała <sup>1</sup>	Zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>2,3</sup> Zwiększenie stężenia glukozy <sup>4</sup> Zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>2,5</sup> Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				

<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbym często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
Senność	Zawroty głowy Aktyzja <sup>6</sup> Parkinsonizm <sup>6</sup> Dyskineza <sup>6</sup>	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie <sup>11</sup> Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) <sup>11</sup> Późna dyskineza <sup>11</sup> Amnezja <sup>9</sup> Dyzartria Jąkanie <sup>11</sup> Zespół niespokojnych nóg <sup>11</sup>	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) <sup>12</sup> Objawy odstawiennne <sup>7, 12</sup>	
<b>Zaburzenia serca</b>				
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Niedociśnienie ortostatyczne <sup>10</sup>		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
		Krwawienie z nosa <sup>9</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
	Łagodne, przemijające działanie przeciwcholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcie <sup>9</sup> Nadmierne wydzielanie śliny <sup>11</sup>	Zapalenie trzustki <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
	Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestazyjne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie		Polekowa reakcja z eozynofilią i

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
				objawami ogólnymi - DRESS
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
	Ból stawu <sup>9</sup>		Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz <sup>11</sup>		
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>				
				Zespół odstawienny u noworodków (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>				
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia/ powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm <sup>12</sup>	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka <sup>10</sup>			
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>8</sup>	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej <sup>10</sup> Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej <sup>11</sup> Duża aktywność gamma glutamylotransferazy <sup>10</sup> Duże stężenie kwasu moczowego <sup>10</sup>	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny		

<sup>1</sup> Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, Body Mass Index). Po krótkim leczeniu (mediana trwania terapii 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (22,2%), o  $\geq 15\%$  często (4,2%), a o  $\geq 25\%$  niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7 % i 12,3% pacjentów).

<sup>2</sup> Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

<sup>3</sup> Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (< 5,17 mmol/l) do dużych wartości (≥ 6,2 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych (≥ 5,17 do < 6,2 mmol) do dużych wartości (≥ 6,2 mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>4</sup> Obserwowano zwiększenie początkowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo (< 5,56 mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych (≥ 5,56 do < 7 mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>5</sup> Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (< 1,69 mmol/l) do dużych wartości (≥ 2,26 mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych (≥ 1,69 do < 2,26 mmol) do dużych wartości (≥ 2,26 mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>6</sup> W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzię i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększającymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych w chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

<sup>7</sup> W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

<sup>8</sup> W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy.

<sup>9</sup> Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

<sup>10</sup> Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

<sup>11</sup> Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została określona na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

<sup>12</sup> Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału ufności 95% na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

#### Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)

Odsetek pacjentów, u których występowały istotne klinicznie zmiany związane ze zwiększeniem masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL lub triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

#### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększoną częstość występowania zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4). Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy. Występowały one częściej w porównaniu z placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skojarzone stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze (> 10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie podawania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$  w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową było związane ze zwiększeniem masy ciała o  $\geq 7\%$  w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

#### Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leku na młodzież i na dorosłych. Jednak porównano dane z badań z udziałem młodzieży z wynikami badań z udziałem dorosłych.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała ( $\geq 7\%$ ) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość wzrostu masy ciała i odsetek pacjentów w wieku młodzieńczym, u których wystąpiło istotne klinicznie zwiększenie masy ciała, były większe podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie) w porównaniu z obserwowanymi podczas krótkotrwałego leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>
<i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała <sup>13</sup> , zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>14</sup> , zwiększenie apetytu. <i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>15</sup> .
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>
<i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).
<b>Zaburzenie żołądka i jelit</b>
<i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>
<i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).
<b>Badania diagnostyczne</b>
<i>Bardzo często:</i> zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> Po krótkotrwałej terapii (mediana trwania 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych (kg) o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (40,6%), często zaś o  $\geq 15\%$  (7,1%) i o  $\geq 25\%$  (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie), wystąpiło zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości początkowych o  $\geq 7\%$  u 89,4% pacjentów, o  $\geq 15\%$  u 55,3% i o  $\geq 25\%$  u 29,1% pacjentów.

<sup>14</sup> Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ( $< 1,016$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 1,467$  mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,016$  do  $< 1,467$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Często obserwowano zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ( $< 4,39$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 5,17$  mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 4,39$  do  $< 5,17$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 5,17$  mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>16</sup> Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania  $> 10\%$ ) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ( $< 2\%$  przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

### Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów.

Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05AH03.

#### Działanie farmakodynamiczne

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych.

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo ( $K_i$ ;  $<100$  nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, cholinergicznym receptorów muskarynowych M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha_1$  adrenergicznych i histaminowych receptorów H<sub>1</sub>. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub> niż dopaminowych D<sub>2</sub> oraz większą aktywność do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż D<sub>2</sub> w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT<sub>2A</sub> niż receptorów dopaminergicznym D<sub>2</sub>. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D<sub>2</sub> u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie risperidonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

#### Skuteczność kliniczna

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ( $p=0,01$ ) na korzyść olanzapiny (-6,0) w porównaniu z haloperidolem (-3,1).

U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, po trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii po 3 tygodniach. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperidolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem, przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

W 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po olanzapinie, i których następnie dobrano losowo do grup otrzymujących placebo lub olanzapinę, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby dwubiegunowej. Wykazano ponadto statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w zapobieganiu nawrotom manii lub depresji.

W innym 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po terapii olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby dwubiegunowej (olanzapina 30,0%, lit 38,3%;  $p=0,055$ ).

W 18-miesięcznym badaniu u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii lub epizodu mieszanego, u których osiągnięto stabilizację po leczeniu skojarzonym olanzapiną i lekiem stabilizującym nastrój (lit lub walproinian), nie stwierdzono statystycznie istotnej przewagi długotrwałego stosowania olanzapiny z litem albo olanzapiny z walproinianem nad stosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnianie nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

### Dzieci i młodzież

Dane z kontrolowanych badań dotyczących skuteczności u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) są ograniczone do krótkotrwałych badań w schizofrenii (6 tygodni) i manii związanej z chorobą afektywną dwubiegunową (3 tygodnie) u mniej niż 200 pacjentów w wieku młodzieńczym. Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych z kontrolowanych badań dotyczących utrzymywania się tego wpływu lub bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8). Informacje dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania są ograniczone głównie do danych z otwartych, niekontrolowanych badań klinicznych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

### Dystrybucja

Stopień wiązania olanzapiny z białkami osocza wynosił około 93% dla zakresu stężeń od około 7 do około 1000 ng/ml. Olanzapina w osoczu wiąże się głównie z albuminami oraz  $\alpha_1$ -kwaśną glikoproteiną.

### Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 biorą udział w tworzeniu metabolitów N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach na zwierzętach wykazały znamienne mniejszą aktywność *in vivo* niż olanzapina. Aktywność farmakologiczna głównie zależy od związku macierzystego - olanzapiny.

### Eliminacja

Po podaniu doustnym, średni okres półtrwania olanzapiny w końcowej fazie eliminacji u zdrowych osób różnił się zależnie od wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) średni okres półtrwania olanzapiny był przedłużony w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami (odpowiednio 51,8 i 33,8 godzin), natomiast klirens był zmniejszony (odpowiednio - 17,5 i 18,2 l/h). Obserwowana u osób w podeszłym wieku zmienność parametrów farmakokinetycznych utrzymywała się w granicach obserwowanych u osób młodszych. U 44 pacjentów ze schizofrenią, w wieku > 65 lat podawanie olanzapiny w dawkach od 5 do 20 mg/dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem działań niepożądanych.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był nieco dłuższy u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio - 36,7 i 32,3 godziny), klirens natomiast był zmniejszony (odpowiednio - 18,9 i 27,3 l/h). Profil bezpieczeństwa olanzapiny (5-20 mg) zarówno w grupie kobiet (n=467), jak i mężczyzn (n=869) był porównywalny.

#### Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamienych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 l/h i 25,0 l/h). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

#### Niewydolność wątroby

W małym badaniu oceniającym wpływ zaburzeń czynności wątroby u 6 osób z klinicznie istotną marskością wątroby (stopień A (n = 5) i B (n = 1) wg klasyfikacji Child-Pugh) wykazano niewielki wpływ na farmakokinetykę olanzapiny po podaniu doustnym (pojedyncza dawka 2,5 – 7,5 mg). U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano niewielkie zwiększenie klirensu ogólnoustrojowego i krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji w porównaniu z osobami bez zaburzeń czynności wątroby (n = 3). W grupie osób z marskością wątroby było więcej osób palących (4/6; 67%) niż w grupie bez zaburzeń czynności wątroby (0/3; 0%).

#### Palenie tytoniu

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (mężczyźni i kobiety) średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku był wydłużony (38,6 h w stosunku do 30,4 h), a klirens zmniejszony (18,6 l/h w stosunku do 27,7 l/h).

Klirens osoczowy olanzapiny jest mniejszy u osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych, mniejszy u kobiet niż u mężczyzn oraz mniejszy u osób niepalących niż u palących. Jednakże zakres wpływu wieku, płci lub palenia tytoniu na klirens olanzapiny i na okres półtrwania jest mały w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

W badaniach z udziałem osób rasy białej, Japończyków oraz Chińczyków, nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy tymi trzema populacjami.

#### Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat): farmakokinetyka olanzapiny jest podobna u młodzieży i u osób dorosłych. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była o około 27% większa u młodzieży. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą a osobami dorosłymi uwzględniały mniejszą średnią masę ciała oraz mniejszą liczbę osób palących w grupie młodzieży. Czynniki te mogą wpływać na większą średnią ekspozycję obserwowaną u młodzieży.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksyczność ostra (po podaniu pojedynczej dawki)

Objawy toksyczności u gryzoni po doustnym podaniu były typowe dla silnych neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok, zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczurów). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie

czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małą pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy oraz trwających do 1 roku u szczurów i psów, głównymi objawami były: hamowanie aktywności ośrodkowego układu nerwowego, objawy działania antycholinergicznego i obwodowe zaburzenia hematologiczne. Tolerancja prowadziła do hamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wskaźniki wzrostu były zmniejszone po dużych dawkach. Odwracalne działania leku, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, to: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczole sutkowym.

#### Toksyczność hematologiczna

Wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie ilości leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie ilości leukocytów u szczurów; jednakże brak jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, trombocytopenię lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc./dobę (całkowite pole pod krzywą [AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12-15 razy większe niż u ludzi otrzymujących dawkę 12 mg). U psów z cytopenią nie stwierdzono działań niepożądanych dotyczących progenitorowych i proliferujących komórek szpiku kostnego.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogenne. U szczurów sedacja przejawia się zaburzeniem zdolności samców do kojarzenia się. Cykle płciowe były zaburzone po dawce 1,1 mg/kg mc. (trzykrotność dawki maksymalnej u człowieka), a parametry reprodukcyjne u szczurów po dawce 3 mg/kg mc. (dziewięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

#### Działanie mutagenne

Olanzapina nie wykazywała działania mutagenne lub klastogenne w pełnym zakresie testów standardowych, w tym w testach mutacji w komórkach bakterii i testach u ssaków *in vitro* i *in vivo*.

#### Działanie rakotwórcze

Na podstawie wyników badań na myszach i szczurach stwierdzono, że olanzapina nie wykazuje działania karcynogenne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Sproszkowana celuloza  
Skrobia kukurydziana żelowana  
Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Stearynian magnezu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

5 lat

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

##### Zalasta 2,5 mg tabletki

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w tekturowym pudełku

##### Zalasta 5 mg tabletki

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w tekturowym pudełku

##### Zalasta 7,5 mg tabletki

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w tekturowym pudełku

##### Zalasta 10 mg tabletki

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 7, 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w tekturowym pudełku

##### Zalasta 15 mg tabletki

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w tekturowym pudełku

##### Zalasta 20 mg tabletki

Blistry (OPA/Al/PVC, folia Al): 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

##### Zalasta 2,5 mg tabletki

EU/1/07/415/001-005

##### Zalasta 5 mg tabletki

EU/1/07/415/006-010

##### Zalasta 7,5 mg tabletki

EU/1/07/415/011-015

##### Zalasta 10 mg tabletki

EU/1/07/415/016-021

##### Zalasta 15 mg tabletki

EU/1/07/415/022-026

##### Zalasta 20 mg tabletki

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg olanzapiny.

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 7,5 mg olanzapiny.

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg olanzapiny.

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg olanzapiny.

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg olanzapiny

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki zawiera 0,50 mg aspartamu.

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki zawiera 0,75 mg aspartamu.

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki zawiera 1,00 mg aspartamu.

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki zawiera 1,50 mg aspartamu.

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Każda tabletki zawiera 2,00 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

#### Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

#### Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

#### Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Tabletki są okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowe tabletki z możliwymi pojedynczymi plamkami.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii.

U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobra odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dorośli

Schizofrenia: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę.

Epizody manii: Dawka początkowa to 15 mg jako dawka pojedyncza w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę. U pacjentów, którzy otrzymywali olanzapinę w leczeniu epizodów manii, aby zapobiec nawrotom należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, leczenie olanzapiną należy kontynuować (w razie konieczności optymalizując dawkę), jeżeli istnieją wskazania kliniczne zastosować dodatkowe leczenie objawów afektywnych.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii oraz w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5-20 mg/dobę. Zwiększenie do dawki większej niż zalecana dawka początkowa zalecane jest tylko i nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapinę można podawać niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, w przypadku odstawiania olanzapiny.

Produkt leczniczy Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulegają one szybkiemu rozpadowi w ślinie, a zatem można je z łatwością połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej, ulegającej rozpadowi w jamie ustnej tabletki jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu opakowania. Ewentualnie, można ją rozpuścić w pełnej szklance wody tuż przed zażyciem.

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do tabletek olanzapiny, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak olanzapina w postaci tabletek. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla tabletek.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Mniejsza dawka początkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo wskazana, ale należy ją rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, kiedy dają do tego podstawy czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby*

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B wg Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg, a zwiększać ją można jedynie z zachowaniem ostrożności.

##### *Osoby palące tytoń*

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.5).

W przypadku występowania więcej niż jednego czynnika, który może spowalniać metabolizm (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu), należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli jest wskazane, powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 oraz 5.2)

##### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Znacznie większy przyrost masy ciała oraz większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny zgłaszano podczas krótkotrwałych badań z udziałem młodzieży, niż w badaniach z udziałem dorosłych (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić po kilku dniach lub tygodniach. W tym czasie należy dokładnie monitorować stan pacjentów.

#### Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobowo dawka 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującym populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, był wiek > 65 lat, utrudnienie połknięcia, sedacja, niedożywienie i odwodnienie,

choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% wobec 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek > 75 lat, otyłość naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

### Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni te same leki przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg/dobę i następnie zwiększano – w zależności od decyzji badacza - maksymalnie do 15 mg/dobę.

### Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Podczas stosowania olanzapiny również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

### Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano hiperglikemię i(lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. wykonywać pomiar stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na rok. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt Zalasta, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na kwartał.

### Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt Zalasta, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia

przeciwpyschotycznego, np. przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie co 5 lat.

#### Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: choć wykazano aktywność antycholinergiczną olanzapiny *in vitro*, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

#### Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności amiotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

#### Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiegokolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i(lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących leki mogące wywołać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i(lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku indukowanym przez leki w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego spowodowanym przez współistniejącą chorobę, radioterapię lub chemioterapię oraz u pacjentów z hipereozynofilią lub z chorobą mieloproliferacyjną. Często zgłaszano występowanie neutropenii u pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i walproinianem (patrz punkt 4.8).

#### Przerwanie leczenia

Rzadko ( $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ ), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

#### Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia  $[QTcF] \geq 500$  milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem  $QTcF < 500$  ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże, należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QTc, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, zmniejszonym stężeniem potasu lub magnezu we krwi.

#### Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ( $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Przyczyny pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie zostały ustalone. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, np. unieruchomienie, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

#### Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Ze względu na to, że olanzapina działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując ją jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z

alkoholem. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą.

#### Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

#### Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawanie leku.

Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

#### Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

#### Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

#### Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiana parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### Aspartam

Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z fenyloketonurią.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

Ponieważ olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które mogą wybiórczo indukować lub hamować ten izoenzym mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.

#### Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszonego stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie niewielki do umiarkowanego wzrost klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz w razie konieczności rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

### Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono, iż fluwoksamina, swoisty inhibitor CYP 1A2, istotnie hamuje metabolizm olanzapiny.  $C_{max}$  olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54 % u kobiet niepalących tytoniu oraz u 77 % mężczyzn palących tytoń. Pole pod krzywą AUC zwiększało się średnio o odpowiednio 52 % i 108 %. U pacjentów, u których stosuje się fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP 1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

### Zmniejszenie dostępności biologicznej

Węgiel aktywowany zmniejsza dostępność biologiczną olanzapiny podawanej doustnie o 50 do 60%, i dlatego należy go podawać co najmniej 2 godziny przed lub po przyjęciu olanzapiny.

Nie stwierdzono, by fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zubożających (glin, magnez) lub cymetydyna istotnie wpływały na farmakokinetykę olanzapiny.

### Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

Olanzapina może wywierać antagonistyczne działanie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zatem nie należy spodziewać się żadnych szczególnych interakcji, jak zostało to potwierdzone w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryna (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 oraz 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny stosowanej jednocześnie z litem lub biperidenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

### Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących leki mogące hamować aktywność ośrodkowego układu nerwowego i alkohol.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny i produktów podawanych w leczeniu choroby Parkinsona u pacjentów z chorobą Parkinsona i otępieniem (patrz punkt 4.4)

### Odstęp QTc

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie olanzapinę z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy poinformować pacjentkę, aby powiadomiła lekarza, o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Ze względu na ograniczone doświadczenie u kobiet w ciąży, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Po urodzeniu, noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym olanzapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

### Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana do mleka. Średnia ekspozycja u niemowląt (mg/kg) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki olanzapiny przyjętej przez matkę (mg/kg). Pacjentkom należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania leku.

### Płodność

Wpływ na płodność nie jest znany (dane przedkliniczne, patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Ponieważ olanzapina może powodować senność i zawroty głowy, pacjentom należy ostrzec, aby podczas obsługiwanie maszyn, w tym pojazdów mechanicznych zachowali szczególną ostrożność.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### Dorośli

Najczęściej (u  $\geq 1\%$  pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
	Eozynofilia Leukopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocytopenia <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
		Nadwrażliwość <sup>11</sup>		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Zwiększenie masy ciała <sup>1</sup>	Zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>2,3</sup> Zwiększenie stężenia glukozy <sup>4</sup> Zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>2,5</sup> Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Senność	Zawroty głowy Aktyzja <sup>6</sup> Parkinsonizm <sup>6</sup> Dyskineza <sup>6</sup>	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie <sup>11</sup> Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) <sup>11</sup> Późna dyskineza <sup>11</sup> Amnezja <sup>9</sup> Dyzartria Jąkanie <sup>11</sup> Zespół niespokojnych nóg <sup>11</sup>	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) <sup>12</sup> Objawy odstawiennne <sup>7, 12</sup>	
<b>Zaburzenia serca</b>				
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Niedociśnienie ortostacyjne <sup>10</sup>		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
		Krwawienie z nosa <sup>9</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
	Łagodne, przemijające działanie przecicholinericzne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcie <sup>9</sup> Nadmierne wydzielanie śliny <sup>11</sup>	Zapalenie trzustki <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
	Przebiegiowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) <sup>11</sup>	

Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Nieznana
	4.4)			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie		Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi - DRESS
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
	Ból stawu <sup>9</sup>		Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz <sup>11</sup>		
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>				
				Zespół odstawienny u noworodków (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>				
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia/ powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm <sup>12</sup>	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka <sup>10</sup>			
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>8</sup>	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej <sup>10</sup> Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej <sup>11</sup> Duża aktywność gamma glutamylotransferazy <sup>10</sup> Duże stężenie kwasu moczowego <sup>10</sup>	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny		

<sup>1</sup> Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, Body Mass Index). Po krótkim leczeniu (mediana trwania terapii 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (22,2%), o  $\geq 15\%$  często (4,2%), a o  $\geq 25\%$  niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7 % i 12,3% pacjentów).

<sup>2</sup> Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

<sup>3</sup> Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ( $< 5,17$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 6,2$  mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 5,17$  do  $< 6,2$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 6,2$  mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>4</sup> Obserwowano zwiększenie początkowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo ( $< 5,56$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 7$  mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych ( $\geq 5,56$  do  $< 7$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 7$  mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>5</sup> Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ( $< 1,69$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,69$  do  $< 2,26$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 2,26$  mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>6</sup> W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzię i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększającymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych w chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

<sup>7</sup> W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

<sup>8</sup> W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie.

<sup>9</sup> Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny.

<sup>10</sup> Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny.

<sup>11</sup> Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została określona na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny.

<sup>12</sup> Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału ufności 95% na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny.

### Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)

Odsetek pacjentów, u których występowały istotne klinicznie zmiany związane ze zwiększeniem masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL lub triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększoną częstość występowania zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4). Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy. Występowały one częściej w porównaniu z placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skojarzone stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze (> 10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie podawania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$  w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową było związane ze zwiększeniem masy ciała o  $\geq 7\%$  w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

### Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leku na młodzież i na dorosłych. Jednak porównano dane z badań z udziałem młodzieży z wynikami badań z udziałem dorosłych.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała ( $\geq 7\%$ ) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość wzrostu masy ciała i odsetek pacjentów w wieku młodzieńczym, u których wystąpiło istotne klinicznie zwiększenie masy ciała, były większe podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie) w porównaniu z obserwowanymi podczas krótkotrwałego leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>
<i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała <sup>13</sup> , zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>14</sup> , zwiększenie apetytu.
<i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>15</sup> .
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>
<i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).
<b>Zaburzenie żołądka i jelit</b>
<i>Często:</i> suchość błony śluzowej jamy ustnej.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>
<i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt

4.4).

#### **Badania diagnostyczne**

*Bardzo często:* zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> Po krótkotrwałej terapii (mediana trwania 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych (kg) o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (40,6%), często zaś o  $\geq 15\%$  (7,1%) i o  $\geq 25\%$  (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie), wystąpiło zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości początkowych o  $\geq 7\%$  u 89,4% pacjentów, o  $\geq 15\%$  u 55,3% i o  $\geq 25\%$  u 29,1% pacjentów.

<sup>14</sup> Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ( $< 1,016$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 1,467$  mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,016$  do  $< 1,467$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Często obserwowano zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ( $< 4,39$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 5,17$  mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 4,39$  do  $< 5,17$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 5,17$  mmol/l) występowały bardzo często.

<sup>16</sup> Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania  $> 10\%$ ) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ( $< 2\%$  przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

### Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów.

Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu

sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05AH03.

#### Działanie farmakodynamiczne

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych.

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo ( $K_i$ ;  $<100$  nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, cholinergicznym receptorów muskarynowych M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha_1$  adrenergicznych i histaminowych receptorów H<sub>1</sub>. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub> niż dopaminowych D<sub>2</sub> oraz większą aktywność do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż D<sub>2</sub> w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT<sub>2A</sub> niż receptorów dopaminergicznym D<sub>2</sub>. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D<sub>2</sub> u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie risperidonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

#### Skuteczność kliniczna

W dwóch na dwa kontrolowane placebo badaniach klinicznych oraz w dwóch na trzy badaniach porównawczych z innym lekiem, obejmujących łącznie 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, leczenie olanzapiną wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą, zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (wyjściowo średnio 16,6 w skali depresji Montgomery-Asberg), analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w stosunku do nastroju początkowego wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ( $p=0,01$ ) na korzyść olanzapiny (-6,0) w porównaniu z haloperidolem (-3,1).

U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, po trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem sodu w zmniejszeniu objawów manii po 3 tygodniach. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperidolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych litem lub walproinianem, przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce

10 mg (podawanej jednocześnie z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

W 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po olanzapinie, i których następnie dobrano losowo do grup otrzymujących placebo lub olanzapinę, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby dwubiegunowej.

Wykazano ponadto statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w zapobieganiu nawrotom manii lub depresji.

W innym 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po terapii olanzapiną i litem, i których następnie dobrano losowo do grupy leczonej olanzapiną lub litem, nie wykazano statystycznie istotnej wyższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby dwubiegunowej (olanzapina 30,0%, lit 38,3%;  $p=0,055$ ).

W 18-miesięcznym badaniu u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii lub epizodu mieszanego, u których osiągnięto stabilizację po leczeniu skojarzonym olanzapiną i lekiem stabilizującym nastrój (lit lub walproinian), nie stwierdzono statystycznie istotnej przewagi długotrwałego stosowania olanzapiny z litem albo olanzapiny z walproinianem nad stosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnienie nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

#### Dzieci i młodzież

Dane z kontrolowanych badań dotyczących skuteczności u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) są ograniczone do krótkotrwałych badań w schizofrenii (6 tygodni) i manii związanej z chorobą afektywną dwubiegunową (3 tygodnie) u mniej niż 200 pacjentów w wieku młodzieńczym.

Olanzapinę stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych.

Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych z kontrolowanych badań dotyczących utrzymywania się tego wpływu lub bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8). Informacje dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania są ograniczone głównie do danych z otwartych, niekontrolowanych badań klinicznych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana alternatywnie w stosunku do olanzapiny w postaci tabletek.

#### Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

#### Dystrybucja

Stopień wiązania olanzapiny z białkami osocza wynosił około 93% dla zakresu stężeń od około 7 do około 1000 ng/ml. Olanzapina w osoczu wiąże się głównie z albuminami oraz  $\alpha_1$ -kwaśną glikoproteiną.

#### Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie na drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 biorą udział w tworzeniu metabolitów N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach na zwierzętach wykazały znamienne

mniejszą aktywność *in vivo* niż olanzapina. Aktywność farmakologiczna głównie zależy od związku macierzystego - olanzapiny.

#### Eliminacja

Po podaniu doustnym, średni okres półtrwania olanzapiny w końcowej fazie eliminacji u zdrowych osób różnił się zależnie od wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) średni okres półtrwania olanzapiny był przedłużony w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami (odpowiednio 51,8 i 33,8 godzin), natomiast klirens był zmniejszony (odpowiednio - 17,5 i 18,2 l/h). Obserwowana u osób w podeszłym wieku zmienność parametrów farmakokinetycznych utrzymywała się w granicach obserwowanych u osób młodszych. U 44 pacjentów ze schizofrenią, w wieku > 65 lat podawanie olanzapiny w dawkach od 5 do 20 mg/dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem działań niepożądanych.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był nieco dłuższy u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio - 36,7 i 32,3 godziny), klirens natomiast był zmniejszony (odpowiednio - 18,9 i 27,3 l/h). Profil bezpieczeństwa olanzapiny (5-20 mg) zarówno w grupie kobiet (n=467), jak i mężczyzn (n=869) był porównywalny.

#### Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamienych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 l/h i 25,0 l/h). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

#### Niewydolność wątroby

W małym badaniu oceniającym wpływ zaburzeń czynności wątroby u 6 osób z klinicznie istotną marskością wątroby (stopień A (n = 5) i B (n = 1) wg klasyfikacji Child-Pugh) wykazano niewielki wpływ na farmakokinetykę olanzapiny po podaniu doustnym (pojedyncza dawka 2,5 – 7,5 mg). U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano niewielkie zwiększenie klirensu ogólnoustrojowego i krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji w porównaniu z osobami bez zaburzeń czynności wątroby (n = 3). W grupie osób z marskością wątroby było więcej osób palących (4/6; 67%) niż w grupie bez zaburzeń czynności wątroby (0/3; 0%).

#### Palenie tytoniu

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (mężczyźni i kobiety) średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku był wydłużony (38,6 h w stosunku do 30,4 h), a klirens zmniejszony (18,6 l/h w stosunku do 27,7 l/h).

Klirens osoczowy olanzapiny jest mniejszy u osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych, mniejszy u kobiet niż u mężczyzn oraz mniejszy u osób niepalących niż u palących. Jednakże zakres wpływu wieku, płci lub palenia tytoniu na klirens olanzapiny i na okres półtrwania jest mały w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

W badaniach z udziałem osób rasy białej, Japończyków oraz Chińczyków, nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy tymi trzema populacjami.

#### Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat): farmakokinetyka olanzapiny jest podobna u młodzieży i u osób dorosłych. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była o około 27% większa u młodzieży. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą a osobami dorosłymi uwzględniały mniejszą średnią masę ciała oraz mniejszą liczbę osób palących w grupie młodzieży. Czynniki te mogą wpływać na większą średnią ekspozycję obserwowaną u młodzieży.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Toksyczność ostra (po podaniu pojedynczej dawki)

Objawy toksyczności u gryzoni po doustnym podaniu były typowe dla silnych neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok, zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczurów). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy oraz trwających do 1 roku u szczurów i psów, głównymi objawami były: hamowanie aktywności ośrodkowego układu nerwowego, objawy działania antycholinergicznego i obwodowe zaburzenia hematologiczne. Tolerancja prowadziła do hamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wskaźniki wzrostu były zmniejszone po dużych dawkach. Odwracalne działania leku, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, to: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczoł sutkowym.

### Toksyczność hematologiczna

Wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie ilości leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie ilości leukocytów u szczurów; jednakże brak jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, trombocytopenię lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc./dobę (całkowite pole pod krzywą [AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12-15 razy większe niż u ludzi otrzymujących dawkę 12 mg). U psów z cytopenią nie stwierdzono działań niepożądanych dotyczących progenitorowych i proliferujących komórek szpiku kostnego.

### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogenne. U szczurów sedacja przejawia się zaburzeniem zdolności samców do kojarzenia się. Cykle płciowe były zaburzone po dawce 1,1 mg/kg mc. (trzykrotność dawki maksymalnej u człowieka), a parametry reprodukcyjne u szczurów po dawce 3 mg/kg mc. (dziewięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

### Działanie mutagenne

Olanzapina nie wykazywała działania mutagenne lub klastogenne w pełnym zakresie testów standardowych, w tym w testach mutacji w komórkach bakterii i testach u ssaków *in vitro* i *in vivo*.

### Działanie rakotwórcze

Na podstawie wyników badań na myszach i szczurach stwierdzono, że olanzapina nie wykazuje działania karcynogenne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Nisko podstawiona hydroksypropyloceluloza  
Aspartam  
Krzemian wapnia  
Stearynian magnezu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 lub 70 tabletek w blistrach (Al/OPA/Al/PVC).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
EU/1/07/415/032-036

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
EU/1/07/415/037-041

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
EU/1/07/415/042-046

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
EU/1/07/415/047-051

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
EU/1/07/415/052-056

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU  
LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI: ZALASTA 2,5 mg tabletki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 2,5 mg tabletki

olanzapinum

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 2,5 mg olanzapiny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki

14 tabletek

28 tabletek

35 tabletek

56 tabletek

70 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy przeczytać uważnie ulotkę zawartą w opakowaniu przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zalasta 2,5 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**Zalasta 2,5 mg tabletki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 2,5 mg tabletki

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI: ZALASTA 5 mg tabletki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 5 mg tabletki

olanzapinum

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 5 mg olanzapiny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki

14 tabletek

28 tabletek

35 tabletek

56 tabletek

70 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄSCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zalasta 5 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

Zalasta 5 mg tabletki

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 5 mg tabletki

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI: ZALASTA 7,5 mg tabletki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 7,5 mg tabletki

olanzapinum

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 7,5 mg olanzapiny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki

14 tabletek

28 tabletek

35 tabletek

56 tabletek

70 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zalasta 7,5 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Objmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI, ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**Zalasta 7,5 mg tabletki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 7,5 mg tabletki

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI: ZALASTA 10 mg tabletki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 10 mg tabletki

olanzapinum

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 10 mg olanzapiny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki

7 tabletek

14 tabletek

28 tabletek

35 tabletek

56 tabletek

70 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zalasta 10 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**Zalasta 10 mg tabletki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 10 mg tabletki

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI: ZALASTA 15 mg tabletki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 15 mg tabletki

olanzapinum

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 15 mg olanzapiny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki

14 tabletek

28 tabletek

35 tabletek

56 tabletek

70 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zalasta 15 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**Zalasta 15 mg tabletki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 15 mg tabletki

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI: ZALASTA 20 mg tabletki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 20 mg tabletki

olanzapinum

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 20 mg olanzapiny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki

14 tabletek

28 tabletek

35 tabletek

56 tabletek

70 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zalasta 20 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**Zalasta 20 mg tabletki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 20 mg tabletki

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
olanzapinum

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg olanzapiny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

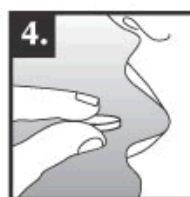
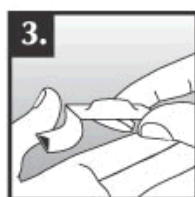
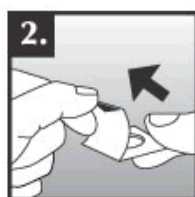
14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.  
Można również umieścić tabletkę w szklance lub filiżance wody i wypić ją.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/07/415/032 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/033 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/034 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/035 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/036 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**ZALASTA 5 mg TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

1. Oderwać
2. Zedrzeć

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
olanzapinum

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 7,5 mg olanzapiny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

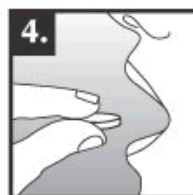
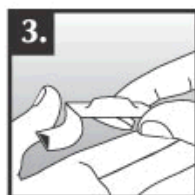
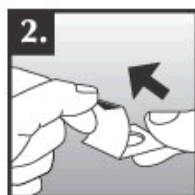
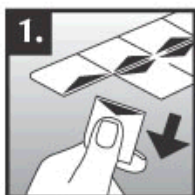
14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.  
Można również umieścić tabletkę w szklance lub filizance wody i wypić ją.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/07/415/037 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/038 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/039 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/040 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/041 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**ZALASTA 7,5 mg TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

1. Oderwać
2. Zedrzeć

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
olanzapinum

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg olanzapiny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

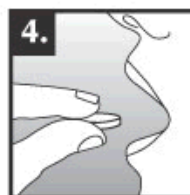
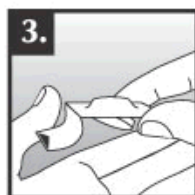
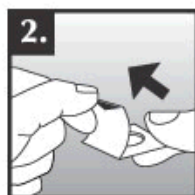
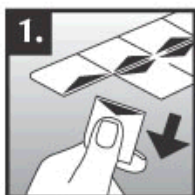
14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.  
Można również umieścić tabletkę w szklance lub filizance wody i wypić ją.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/07/415/042 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/043 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/044 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/045 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/046 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**ZALASTA 10 mg TABLETKI ULEGAJĄCEJ ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

1. Oderwać
2. Zedrzeć

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
olanzapinum

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg olanzapiny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

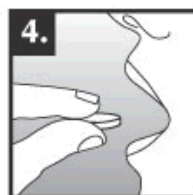
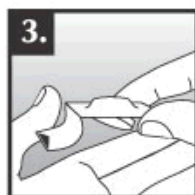
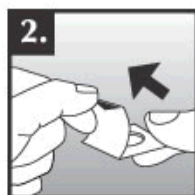
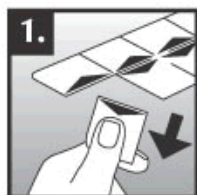
14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.  
Można również umieścić tabletkę w szklance lub filizance wody i wypić ją.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEMIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/07/415/047 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/048 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/049 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/050 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/051 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**ZALASTA 15 mg TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

1. Oderwać
2. Zedrzeć

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ TABLETKI: ZALASTA 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
olanzapinum

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg olanzapiny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

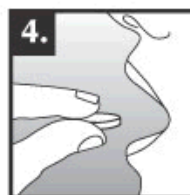
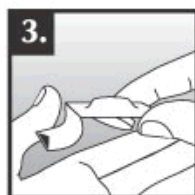
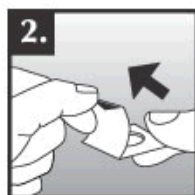
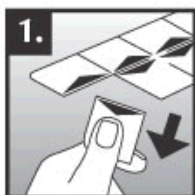
14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Połknąć tabletkę z wodą lub bez wody.  
Można również umieścić tabletkę w szklance lub filiżance wody i wypić ją.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/07/415/052 (14 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/053 (28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/054 (35 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/055 (56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/07/415/056 (70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej)

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**ZALASTA 20 mg TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

olanzapinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

1. Oderwać
2. Zedrzeć

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Zalasta 2,5 mg tabletki**  
**Zalasta 5 mg tabletki**  
**Zalasta 7,5 mg tabletki**  
**Zalasta 10 mg tabletki**  
**Zalasta 15 mg tabletki**  
**Zalasta 20 mg tabletki**  
olanzapinum

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zalasta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zalasta
3. Jak przyjmować lek Zalasta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zalasta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### 1. Co to jest lek Zalasta i w jakim celu się go stosuje

Zalasta zawiera substancję czynną olanzapinę. Zalasta należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi i jest stosowana w leczeniu:

- schizofrenii - choroby objawiającej się tym, że pacjent słyszy, widzi lub odczuwa rzeczy nieistniejące w rzeczywistości, ma sprzeczne z rzeczywistością przekonania, jest nadmiernie podejrzliwy i wycofuje się z kontaktów z otoczeniem. Pacjent może również odczuwać depresję, lęk lub napięcie.
- średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii - stanów chorobowych, których objawami są pobudzenie lub euforia.

Wykazano, że lek Zalasta zapobiega nawrotom tych objawów u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, u których uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie epizodu manii olanzapiną.

### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zalasta

#### Kiedy nie stosować leku Zalasta

- jeżeli pacjent ma uczulenie na olanzapinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Reakcja alergiczna może objawiać się wysypką, swędzeniem, obrzękiem na twarzy, opuchnięciem warg lub dusznością. Jeżeli wystąpiły takie objawy, należy poinformować o tym lekarza.
- jeżeli u pacjenta występują zaburzenia dotyczące oczu, takie jak niektóre rodzaje jaskry (zwiększone ciśnienie w oku).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zalasta należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Nie jest zalecane stosowanie leku Zalasta u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, ponieważ może on spowodować bardzo poważne działania niepożądane.
- Leki z tej grupy mogą powodować wystąpienie nieprawidłowych ruchów, zwłaszcza w obrębie twarzy lub języka. Jeżeli po zażyciu leku Zalasta wystąpi taki objaw, należy powiadomić o tym lekarza.
- Bardzo rzadko leki tego typu wywołują zespół objawów obejmujących gorączkę, przyspieszony oddech, pocenie się, sztywność mięśni, ospałość lub senność. Jeżeli wystąpią takie objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U pacjentów stosujących lek Zalasta obserwowano przyrost masy ciała. Należy systematycznie sprawdzać masę ciała pacjenta. W razie potrzeby należy rozważyć zwrócenie się do dietetyka lub uzyskanie pomocy w ustaleniu diety.
- U pacjentów stosujących lek Zalasta obserwowano wysokie stężenie cukru we krwi i wysokie stężenie lipidów (triglicerydów i cholesterolu). Przed zastosowaniem leku Zalasta i w trakcie jego stosowania lekarz powinien przeprowadzać badania krwi w celu określenia stężenia cukru we krwi i stężeń niektórych lipidów.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w przeszłości u pacjenta lub w rodzinie pacjenta występowały zakrzepy, ponieważ podobne leki były powiązane z tworzeniem zakrzepów krwi.

Jeżeli u pacjenta występuje którekolwiek z niżej wymienionych schorzeń, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza prowadzącego:

- udar lub „mini” udar (przemijające objawy udaru);
- choroba Parkinsona;
- zaburzenia dotyczące gruczołu krokowego;
- niedrożność jelit (porażenna);
- choroba wątroby lub nerek;
- choroby krwi;
- choroba serca;
- cukrzyca;
- napady drgawek;
- jeśli pacjent wie, że mogła u niego wystąpić utrata soli w wyniku przedłużającej się, ciężkiej biegunki i wymiotów (nudności z wymiotami) lub stosowania diuretyków (leków moczopędnych).

Jeśli pacjent choruje na otępienie i wystąpił u niego kiedykolwiek udar lub „mini” udar to powinien (lub jego opiekun powinien) powiedzieć o tym lekarzowi.

Rutynowo w celu zachowania ostrożności, u osób powyżej 65 lat lekarz może kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Zalasta nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### **Zalasta a inne leki**

Osoby przyjmujące lek Zalasta mogą stosować inne leki wyłącznie za zgodą lekarza. Stosowanie leku Zalasta w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi, uspokajającymi lub nasennymi może wywoływać senność.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu:

- leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona

- karbamazepiny (lek przeciwpadaczkowy i stabilizujący nastrój), fluwoksaminy (lek przeciwdepresyjny) lub cyprofloksacyny (antybiotyk) - może być konieczna zmiana dawki leku Zalasta.

#### **Stosowanie leku Zalasta z alkoholem**

Nie należy pić alkoholu po przyjęciu leku Zalasta, ponieważ ten lek w skojarzeniu z alkoholem może wywoływać senność.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią lub gdy przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Leku Zalasta nie powinny przyjmować kobiety karmiące piersią, gdyż niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka.

U noworodków, których matki stosowały lek Zalasta w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane z karmieniem. W razie zaobserwowania takich objawów u własnego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Zalasta może wywołać senność. Jeżeli pojawia się senność, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać żadnych maszyn i urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza.

#### **Zalasta zawiera laktozę**

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **3. Jak przyjmować lek Zalasta**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz zdecyduje ile tabletek oraz jak długo należy zażywać lek Zalasta.

Dawka dobową leku Zalasta wynosi od 5 mg do 20 mg. W razie ponownego wystąpienia objawów choroby należy powiadomić o tym lekarza. Nie należy jednak przerywać stosowania leku Zalasta, chyba, że lekarz tak zdecyduje.

Tabletki należy przyjmować raz na dobę zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy starać się przyjmować lek o tej samej porze każdego dnia. Nie ma znaczenia, czy tabletki zażywa się podczas posiłku czy nie.

Należy połknąć tabletkę w całości popijając wodą.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zalasta**

U pacjentów, którzy przyjęli większą niż zalecana dawkę leku Zalasta występowały następujące objawy: przyspieszone bicie serca, pobudzenie lub agresywne zachowanie, trudności w mówieniu, mimowolne ruchy (zwłaszcza mięśni twarzy i języka) oraz ograniczenie świadomości. Inne objawy to: ostre splątanie (dezorientacja), drgawki (padaczka), śpiączka, jednoczesne wystąpienie gorączki, szybkiego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i ospałości lub senności, zmniejszenie częstości oddechów, zachłyśnięcie, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, zaburzenia rytmu serca. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów. Należy pokazać lekarzowi opakowanie tabletek.

#### **Pominięcie zastosowania leku Zalasta**

Od razu po przypomnieniu należy przyjąć tabletkę. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Zalasta**

W przypadku poczucia poprawy nie należy przerywać zażywania tabletek. Ważne jest, aby przyjmować lek Zalasta tak długo, jak zaleci to lekarz.

Jeżeli nagle przestanie się przyjmować lek Zalasta, mogą pojawić się objawy takie jak pocenie się, niemożność zaśnięcia, drżenia, lęk lub nudności i wymioty. Lekarz może zasugerować stopniowe zmniejszanie dawki leku przed jego odstawieniem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli wystąpią:

- nieprawidłowe ruchy, zwłaszcza w obrębie twarzy czy języka (często zgłaszane działanie niepożądane, które może dotyczyć do 1 na 10 pacjentów);
- zakrzepy krwi w żyłach (niezbyt często zgłaszane działanie niepożądane, które może dotyczyć do 1 na 100 pacjentów), szczególnie w nogach (objawy obejmują puchnięcie, ból, zaczerwienienie nogi), które mogą przemieszczać się w naczyniach krwionośnych do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zaobserwowania któregoś z tych objawów, należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.
- jednoczesne występowanie gorączki, przyspieszonego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i ospałości lub senności (nie można określić częstości występowania tego działania niepożądanego na podstawie dostępnych danych).

Bardzo częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) obejmują: zwiększenie masy ciała, senność i zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi. We wczesnym etapie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy lub omdlenia (ze zwolnieniem czynności serca), szczególnie podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej. Zazwyczaj te objawy same ustępują, lecz jeżeli się utrzymują, należy poinformować o tym lekarza.

Częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów) obejmują: zmiany w liczbie niektórych komórek krwi, stężenia lipidów w krwiobiegu i przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych na początku leczenia, zwiększenie stężenia cukrów we krwi i moczu, zwiększenie stężenia kwasu moczowego i aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi, wzmożone uczucie głodu, zawroty głowy, niepokój, drżenie, zaburzenia ruchu (dyskinezy), zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, utrata siły, skrajne zmęczenie, zatrzymanie wody w organizmie powodujące obrzęki rąk, stóp lub okolicy kostek, gorączka, ból stawów i zaburzenia seksualne, takie jak zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet lub zaburzenia erekcji u mężczyzn.

Niezbyt częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów) obejmują: nadwrażliwość (np. obrzęk w obrębie jamy ustnej i gardła, swędzenie, wysypka), cukrzycę lub nasilenie jej przebiegu, sporadycznie z kwasicą ketonową (obecność związków ketonowych we krwi i w moczu) lub śpiączkę, napady drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których wcześniej występowały napady drgawkowe (padaczka), sztywność lub kurcz mięśni (w tym ruchy gałek ocznych), zespół niespokojnych nóg, zaburzenia mowy, jąkanie, zwolnienie czynności serca, wrażliwość na światło słoneczne, krwawienie z nosa, wzdęcie brzucha, ślinienie, utrata pamięci lub brak pamięci, nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu, wypadanie włosów, brak lub zmniejszenie miesiączki, zmiany w piersiach u mężczyzn i kobiet, takie jak wydzielanie mleka poza okresem karmienia lub nietypowe powiększenie piersi.

Rzadko zgłaszane działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów): obniżenie prawidłowej temperatury ciała, zaburzenia rytmu serca, nagła śmierć z niewyjaśnionej przyczyny, zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha, gorączkę i nudności, choroba wątroby objawiająca się zmianą barwy skóry i białych części oka na kolor żółty, choroba mięśni objawiająca się niewyjaśnionym pobołowaniem i bólem, wydłużony i (lub) bolesny wzwód.

Bardzo rzadkie działania niepożądane obejmują ciężkie reakcje alergiczne, takie jak polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS, ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). W zespole DRESS początkowo występują objawy grypopodobne z wysypką na twarzy, a następnie rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, powiększone węzły chłonne, widoczna w badaniach krwi zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i zwiększone stężenie szczególnego rodzaju białych krwinek (eozynofilia).

Podczas leczenia olanzapiną pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia mogą wystąpić: udar, zapalenie płuc, nietrzymanie moczu, upadki, uczucie wielkiego zmęczenia, omamy wzrokowe, wzrost temperatury ciała, zaczerwienienie skóry oraz problemy z chodzeniem. Odnotowano kilka śmiertelnych przypadków w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z chorobą Parkinsona stosowanie leku Zalasta może powodować nasilenie objawów choroby.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Zalasta**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Numer serii podany jest na opakowaniu po skrócie „Lot”.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Zalasta**

- Substancją czynną jest olanzapina. Każda tabletki zawiera 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg lub 20 mg olanzapiny.
  - Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, sproszkowana celuloza, żelowana skrobia (pochodzenia roślinnego), skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu.
- Patrz punkt 2 „Zalasta zawiera laktozę”.

### **Jak wygląda lek Zalasta i co zawiera opakowanie**

Zalasta 2,5 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami.

Zalasta 5 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 5.

Zalasta 7,5 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 7.5.

Zalasta 10 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 10.

Zalasta 15 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 15.

Zalasta 20 mg tabletki są: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, lekko żółte z możliwymi pojedynczymi żółtymi plamkami i napisem 20.

Zalasta 2,5 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 5 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 7,5 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 10 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 7, 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 15 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 20 mg tabletki są dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 6060

### **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**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
olanzapinum

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zalasta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zalasta
3. Jak przyjmować lek Zalasta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zalasta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### 1. Co to jest lek Zalasta i w jakim celu się go stosuje

Zalasta zawiera substancję czynną olanzapinę. Zalasta należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi i jest stosowana w leczeniu:

- schizofrenii - choroby objawiającej się tym, że pacjent słyszy, widzi lub odczuwa rzeczy nieistniejące w rzeczywistości, ma sprzeczne z rzeczywistością przekonania, jest nadmiernie podejrzliwy i wycofuje się z kontaktów z otoczeniem. Pacjent może również odczuwać depresję, lęk lub napięcie.
- średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii - stanów chorobowych, których objawami są pobudzenie lub euforia.

Wykazano, że lek Zalasta zapobiega nawrotom tych objawów u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, u których uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie epizodu manii olanzapiną.

### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zalasta

#### Kiedy nie stosować leku Zalasta

- jeżeli pacjent ma uczulenie na olanzapinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Reakcja alergiczna może objawiać się wysypką, swędzeniem, obrzękiem na twarzy, opuchnięciem warg lub dusznością. Jeżeli wystąpiły takie objawy, należy poinformować o tym lekarza.
- jeżeli u pacjenta występują zaburzenia dotyczące oczu, takie jak niektóre rodzaje jaskry (zwiększone ciśnienie w oku).

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zalasta należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Nie jest zalecane stosowanie leku Zalasta u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, ponieważ może on spowodować bardzo poważne działania niepożądane.
- Leki z tej grupy mogą powodować wystąpienie nieprawidłowych ruchów, zwłaszcza w obrębie twarzy lub języka. Jeżeli po zażyciu leku Zalasta wystąpi taki objaw, należy powiadomić o tym lekarza.
- Bardzo rzadko leki tego typu wywołują zespół objawów - gorączkę, przyśpieszony oddech, pocenie się, sztywność mięśni, ospałość lub senność. Jeżeli wystąpią takie objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U pacjentów stosujących lek Zalasta obserwowano przyrost masy ciała. Należy systematycznie sprawdzać masę ciała pacjenta. W razie potrzeby należy rozważyć zwrócenie się do dietetyka lub uzyskanie pomocy w ustaleniu diety.
- U pacjentów stosujących lek Zalasta obserwowano wysokie stężenie cukru we krwi i wysokie stężenie lipidów (triglicerydów i cholesterolu). Przed zastosowaniem leku Zalasta i w trakcie jego stosowania lekarz powinien przeprowadzać badania krwi w celu określenia stężenia cukru we krwi i stężeń niektórych lipidów.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w przeszłości u pacjenta lub w rodzinie pacjenta występowały zakrzepy, ponieważ podobne leki były powiązane z tworzeniem zakrzepów krwi.

Jeżeli u pacjenta występuje którekolwiek z niżej wymienionych schorzeń, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza prowadzącego:

- udar lub „mini” udar (przemijające objawy udaru);
- choroba Parkinsona;
- zaburzenia dotyczące gruczołu krokowego;
- niedrożność jelit (porażenna);
- choroba wątroby lub nerek;
- choroby krwi;
- choroba serca;
- cukrzyca;
- napady drgawek;
- jeśli pacjent wie, że mogła u niego wystąpić utrata soli w wyniku przedłużającej się, ciężkiej biegunki i wymiotów (nudności z wymiotami) lub stosowania diuretyków (leków moczopędnych).

Jeśli pacjent choruje na otępienie i wystąpił u niego kiedykolwiek udar lub „mini” udar to powinien (lub jego opiekun powinien) powiedzieć o tym lekarzowi.

Rutynowo w celu zachowania ostrożności, u osób powyżej 65 lat lekarz może kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Zalasta nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### **Zalasta a inne leki**

Osoby przyjmujące lek Zalasta mogą stosować inne leki wyłącznie za zgodą lekarza. Stosowanie leku Zalasta w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi, uspokajającymi lub nasennymi może wywoływać senność.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu:

- leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona
- karbamazepiny (lek przeciwpadaczkowy i stabilizujący nastrój), fluwoksaminy (lek przeciwdepresyjny) lub cyprofloksacyny (antybiotyk) - może być konieczna zmiana dawki leku Zalasta.

### **Stosowanie leku Zalasta z alkoholem**

Nie należy pić alkoholu po przyjęciu leku Zalasta, ponieważ ten lek w skojarzeniu z alkoholem może wywoływać senność.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią lub gdy przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Leku Zalasta nie powinny przyjmować kobiety karmiące piersią, gdyż niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka.

U noworodków, których matki stosowały lek Zalasta w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane z karmieniem. W razie zaobserwowania takich objawów u własnego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Zalasta może wywołać senność. Jeżeli pojawia się senność, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać żadnych maszyn i urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza.

### **Zalasta zawiera aspartam**

Lek zawiera 0,50 mg aspartamu w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o mocy 5 mg.  
Lek zawiera 0,75 mg aspartamu w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o mocy 7,5mg.  
Lek zawiera 1,00 mg aspartamu w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o mocy 10 mg.  
Lek zawiera 1,50 mg aspartamu w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o mocy 15 mg.  
Lek zawiera 2,00 mg aspartamu w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o mocy 20 mg.

Aspartam jest źródłem fenyloalaniny.

Może być szkodliwy jeśli pacjent choruje na fenyloketonurię, rzadką chorobę genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

## **3. Jak przyjmować lek Zalasta**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz zdecyduje ile tabletek oraz jak długo należy zażywać lek Zalasta.

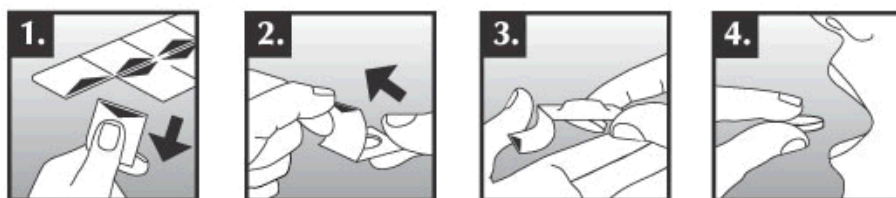
Dawka dobową leku Zalasta wynosi od 5 mg do 20 mg. W razie ponownego wystąpienia objawów choroby należy powiadomić o tym lekarza. Nie należy jednak przerywać stosowania leku Zalasta, chyba, że lekarz tak zdecyduje.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej leku Zalasta należy przyjmować raz na dobę zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy starać się przyjmować lek o tej samej porze każdego dnia. Nie ma znaczenia, czy tabletki zażywa się podczas posiłku czy nie.

### **Jak przyjmować lek Zalasta**

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej leku Zalasta z łatwością się kruszą, dlatego należy obchodzić się z nimi ostrożnie. Nie należy brać tabletek mokrymi rękoma, ponieważ tabletki mogą się rozpaść. Aby wyjąć tabletkę z opakowania:

1. Trzymając listek za krawędzie należy oddzielić wydzielony kwadrat blistra z tabletką od reszty blistra. Należy odrywać go delikatnie wzdłuż perforacji.
2. Należy ostrożnie odkleić tylną folię.
3. Delikatnie wypchnąć tabletkę z blistra
4. Umieścić tabletkę w jamie ustnej. Tabletka rozpuści się bezpośrednio w jamie ustnej, dzięki czemu będzie łatwiej ją połknąć.



Tabletka ulega rozpadowi w ustach w ciągu sekund i można ją następnie połknąć z wodą lub bez. Jama ustna powinna być pusta przed umieszczeniem tabletki na języku. Można również umieścić tabletkę w pełnej szklance lub filiżance wody i natychmiast ją wypić.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zalasta**

U pacjentów, którzy przyjęli większą niż zalecana dawkę leku Zalasta występowały następujące objawy: przyspieszone bicie serca, pobudzenie lub agresywne zachowanie, trudności w mówieniu, mimowolne ruchy (zwłaszcza mięśni twarzy i języka) oraz ograniczenie świadomości. Inne objawy to: ostre splątanie (dezorientacja), drgawki (padaczka), śpiączka, jednoczesne wystąpienie gorączki, szybkiego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i ospałości lub senności, zmniejszenie częstości oddechów, zachłyśnięcie, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, zaburzenia rytmu serca. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów. Należy pokazać lekarzowi opakowanie tabletek.

#### **Pominięcie zażycia leku Zalasta**

Od razu po przypomnieniu należy przyjąć tabletkę. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie stosowania leku Zalasta**

W przypadku poczucia poprawy nie należy przerywać zażywania tabletek. Ważne jest, aby przyjmować lek Zalasta tak długo, jak zaleci to lekarz.

Jeżeli nagle przestanie się przyjmować lek Zalasta, mogą pojawić się objawy takie jak pocenie się, niemożność zaśnięcia, drżenia, lęk lub nudności i wymioty. Lekarz może zasugerować stopniowe zmniejszanie dawki leku przed jego odstawieniem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli wystąpią:

- nieprawidłowe ruchy, zwłaszcza w obrębie twarzy czy języka (często zgłaszane działanie niepożądane, które może dotyczyć do 1 na 10 pacjentów);
- zakrzepy krwi w żyłach (niezbyt często zgłaszane działanie niepożądane, które może dotyczyć do 1 na 100 pacjentów), szczególnie w nogach (objawy obejmują puchnięcie, ból, zaczerwienienie nogi), które mogą przemieszczać się w naczyniach krwionośnych do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.
- jednoczesne występowanie gorączki, przyspieszonego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i ospałości lub senności (nie można określić częstości występowania tego działania niepożądanego na podstawie dostępnych danych).

Bardzo częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) obejmują: zwiększenie masy ciała, senność i zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi. We wczesnym etapie

leczenia mogą wystąpić zawroty głowy lub omdlenia (ze zwolnieniem czynności serca), szczególnie podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej. Zazwyczaj te objawy same ustępują, lecz jeżeli się utrzymują, należy poinformować o tym lekarza.

Częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów) obejmują zmiany w liczbie niektórych komórek krwi, stężenia lipidów w krwiobiegu i przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych na początku leczenia, zwiększenie stężenia cukrów we krwi i moczu, zwiększenie stężenia kwasu moczowego i aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi, wzmożone uczucie głodu, zawroty głowy, niepokój, drżenie, zaburzenia ruchu (dyskinezy), zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, utrata siły, skrajne zmęczenie, zatrzymanie wody w organizmie powodujące obrzęki rąk, stóp lub okolicy kostek, gorączka, ból stawów i zaburzenia seksualne, takie jak zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet lub zaburzenia erekcji u mężczyzn.

Niezbyt częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów) obejmują: nadwrażliwość (np. obrzęk w obrębie jamy ustnej i gardła, swędzenie, wysypka), cukrzycę lub nasilenie jej przebiegu, sporadycznie z kwasicą ketonową (obecność związków ketonowych we krwi i w moczu) lub śpiączkę, napady drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których wcześniej występowały napady drgawkowe (padaczka), sztywność lub kurcz mięśni (w tym ruchy gałek ocznych), zespół niespokojnych nóg, zaburzenia mowy, jąkanie, zwolnienie czynności serca, wrażliwość na światło słoneczne, krwawienie z nosa, wzdęcie brzucha, ślinienie, utrata pamięci lub brak pamięci, nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu, wypadanie włosów, brak lub zmniejszenie miesiączki, zmiany w piersiach u mężczyzn i kobiet, takie jak wydzielanie mleka poza okresem karmienia lub nietypowe powiększenie piersi.

Rzadko zgłaszane działania niepożądane, (które mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów): obniżenie prawidłowej temperatury ciała, zaburzenia rytmu serca, nagła śmierć z niewyjaśnionej przyczyny, zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha, gorączkę i nudności, choroba wątroby objawiająca się zmianą barwy skóry i białych części oka na kolor żółty, choroba mięśni objawiająca się niewyjaśnionym pobolewaniem i bólem, wydłużony i (lub) bolesny wzwód.

Bardzo rzadkie działania niepożądane obejmują ciężkie reakcje alergiczne, takie jak polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS, ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). W zespole DRESS początkowo występują objawy grypopodobne z wysypką na twarzy, a następnie rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, powiększone węzły chłonne, widoczna w badaniach krwi zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i zwiększone stężenie szczególnego rodzaju białych krwinek (eozynofilia).

Podczas leczenia olanzapiną pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia mogą wystąpić: udar, zapalenie płuc, nietrzymanie moczu, upadki, uczucie wielkiego zmęczenia, omamy wzrokowe, wzrost temperatury ciała, zaczerwienienie skóry oraz problemy z chodzeniem. Odnotowano kilka śmiertelnych przypadków w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z chorobą Parkinsona stosowanie leku Zalasta może powodować nasilenie objawów choroby.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Zalasta**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Numer serii podany jest na opakowaniu po skrócie „Lot”.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Zalasta**

- Substancją czynną jest olanzapina. Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg lub 20 mg olanzapiny.
- Pozostałe składniki to: mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, nisko podstawiona hydroksypropyloceluloza, aspartam, krzemian wapnia, stearynian magnezu. Patrz punkt 2 „Zalasta zawiera aspartam”.

### **Jak wygląda lek Zalasta i co zawiera opakowanie**

Zalasta tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg lub 20 mg są:

okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, żółte marmurkowane, z możliwymi pojedynczymi plamkami.

Zalasta 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 7,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

Zalasta 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: dostępne w pudełkach po 14, 28, 35, 56 i 70 tabletek w blistrach.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 6060

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: + 30 210 6256177

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**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**

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44(0)203 751 1888

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

**ANEKS IV**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW  
POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących olanzapiny, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Po dokonaniu przeglądu raportów przypadków w brytyjskiej bazie danych Sentinel, bazie danych EudraVigilance i literaturze, w dniu 14 lutego 2019 r. Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej (ang *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) zidentyfikowała sygnał dotyczący nadmiernego wydzielania śliny dla olanzapiny i został on zatwierdzony przez komitet PRAC.

Na podstawie analizy sygnału przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, w tym prawdopodobieństwa przyczynowego, liczby przypadków odstawienia/ponownego włączenia i silnego związku czasowego, komitet PRAC zgadza się, że nadmierne wydzielanie śliny może być związane z olanzapiną i działanie niepożądane nadmierne wydzielanie śliny należy dodać do informacji o produkcie.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

### **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących olanzapiny komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną olanzapina pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.