

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zalasta 2,5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 2,5 mg olanzapin.

Zalasta 5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 5 mg olanzapin.

Zalasta 7,5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 7,5 mg olanzapin.

Zalasta 10 mg tabletter
Hver tablett inneholder 10 mg olanzapin.

Zalasta 15 mg tabletter
Hver tablett inneholder 15 mg olanzapin.

Zalasta 20 mg tabletter
Hver tablett inneholder 20 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Zalasta 2,5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 40,4 mg laktose.

Zalasta 5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 80,9 mg laktose.

Zalasta 7,5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 121,3 mg laktose.

Zalasta 10 mg tabletter
Hver tablett inneholder 161,8 mg laktose.

Zalasta 15 mg tabletter
Hver tablett inneholder 242,7 mg laktose.

Zalasta 20 mg tabletter
Hver tablett inneholder 323,5 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Zalasta 2,5 mg tabletter

Tablettene er runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker.

Zalasta 5 mg tabletter

Tablettene er runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen "5".

Zalasta 7,5 mg tabletter

Tablettene er runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen "7.5".

Zalasta 10 mg tabletter

Tablettene er runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen "10".

Zalasta 15 mg tabletter

Tablettene er runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen "15".

Zalasta 20 mg tabletter

Tablettene er runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen "20".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Olanzapin er indisert ved behandling av schizofreni.

Olanzapin opprettholder effektivt klinisk bedring ved vedlikeholdsbehandling hos pasienter som innledningsvis har vist behandlingsrespons.

Olanzapin er indisert ved behandling av moderat til alvorlig manisk episode.

Olanzapin er indisert til forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse, som har respondert på olanzapinbehandling i manisk fase (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

Schizofreni: Anbefalt startdose for olanzapin er 10 mg/døgn.

Manisk episode: Startdose er 15 mg gitt som en daglig enkeltdose ved monoterapi eller 10 mg daglig ved kombinasjonsterapi (se pkt. 5.1).

Forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse: Anbefalt startdose er 10 mg/døgn. Hos pasienter som har fått olanzapin til behandling av manisk episode, fortsettes forebygging av tilbakefall med samme dose. Dersom en ny manisk, blandet eller depressiv episode oppstår, bør olanzapinbehandling fortsette (med dosejustering etter behov) med tilleggsbehandling av humørsymptomer, som klinisk indisert.

Basert på individuell klinisk status kan døgndosen deretter justeres innenfor området 5-20 mg/døgn, ved behandling av schizofreni, manisk episode og forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse. Doseøkning utover den anbefalte startdosen, kan først anbefales etter adekvat klinisk revurdering og bør generelt ikke skje med mindre enn 24 timers mellomrom.

Olanzapin kan gis uavhengig av måltider da absorpsjonen ikke påvirkes av føde. Gradvis nedtrapping av dosen bør vurderes ved seponering av olanzapin.

Spesielle populasjoner

Eldre

En lavere startdose (5 mg/døgn) er ikke rutinemessig indisert, men bør vurderes hos pasienter over 65 år eller dersom kliniske faktorer tilsier det (se også pkt. 4.4).

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

En lavere startdose (5 mg) bør overveies hos slike pasienter. Ved moderat leverinsuffisiens (cirrhose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosen være 5 mg og økes med forsiktighet.

Røykere

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere. Røyking kan indusere metabolismen av olanzapin. Klinisk oppfølging er anbefalt og en økning i olanzapindose kan vurderes hvis det er nødvendig (se pkt. 4.5).

Når mer enn én faktor som kan føre til langsommere metabolisme foreligger (kvinne, eldre, ikke-røyker), bør man vurdere å redusere startdosen. Doseøkning, når indisert, bør være konservativ hos slike pasienter.

(Se pkt. 4.5 og 5.2.)

Pediatrisk populasjon

Olanzapin anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år pga manglende data vedrørende sikkerhet og effekt. Større andel av vektøkning, lipid- og prolaktinendringer er rapportert i korttidsstudier hos ungdom enn i studier hos voksne pasienter (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor det aktive stoff eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Pasienter med kjent risiko for trangvinklet glaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved antipsykotisk behandling kan det ta fra flere dager opp til noen uker før pasienters kliniske tilstand bedres. Pasienter bør overvåkes nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

Olanzapin anbefales ikke brukt hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult. I placebokontrollerte kliniske studier (6 – 12 ukers varighet) hos eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser, var det en dobling i mortalitet blant olanzapinbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 3,5 % mot 1,5 %). Den økte mortaliteten var ikke assosiert med olanzapindosen (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller varighet av behandlingen. Risikofaktorer som kan disponere for økt mortalitet i denne pasientpopulasjonen er: alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og dehydrering, lungesykdom (f.eks. lungebetennelse med eller uten aspirasjon) eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Den økte mortaliteten blant olanzapinbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede var imidlertid uavhengig av disse risikofaktorene.

I de samme kliniske studier ble cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE, f. eks. hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall), inkludert dødsfall rapportert. Det var en tredobling av forekomst av CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % mot 0,4%). Alle olanzapin- og placebobehandlede pasienter som fikk en CVAE, hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Alder > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer

for CVAE i forbindelse med olanzapinbehandling. Effekt av olanzapin ble ikke vist i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse forsøkene ble pasientene ved studiestart stabilisert på den laveste effektive dose av antiParkinson-legemidlet (dopaminagonist) og forble på det samme antiParkinson-legemidlet og samme doser gjennom hele studien. Olanzapin ble startet på 2,5 mg/døgn og titrert opp til maks. 15 mg/døgn, basert på utprøvers vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende tilstand som er forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også rapportert i forbindelse med olanzapin. De kliniske manifestasjonene av NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av NMS, skal alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller, er rapportert mindre vanlig (se pkt 4.8). I noen tilfeller er forutgående vektøkning rapportert, hvilket kan være en disponerende faktor. Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. blodsuktermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert Zalasta, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og diabetikere eller pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus bør kontrolleres regelmessig for forverring av glukosekontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig f.eks. ved oppstart, 4, 8 og 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert kvartal.

Lipidendringer

I placebo-kontrollert kliniske undersøgelser er det observert uønskede endringer i lipider hos pasienter, som blev behandlet med olanzapin (se pkt. 4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert Zalasta, bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet

Selv om olanzapin viste antikolinerg aktivitet *in vitro*, viste erfaring fra kliniske studier en lav forekomst av relaterte hendelser. Da klinisk erfaring med olanzapin hos pasienter med andre samtidige sykdommer er begrenset, tilrådes imidlertid forsiktighet ved foreskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede tilstander.

Leverfunksjon

Forbigående, asymptomatiske økninger av leveraminotransferaser ALAT og ASAT har vært en vanlig observasjon, spesielt tidlig i behandlingen. Forsiktighet bør utvises og nøye oppfølging igangsettes hos pasienter med forhøyet ALAT og/eller ASAT, hos pasienter med tegn og symptomer på nedsatt leverfunksjon, hos pasienter med tilstander forbundet med begrenset leverfunksjon og hos pasienter som behandles med potensielle hepatotoksiske legemidler. I tilfeller hvor hepatitt (inkludert hepatocellulær eller kolestatisk leverskade) diagnostiseres bør olanzapinbehandlingen seponeres.

Nøytropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocyt- og/eller nøytrofiltall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere

legemiddelindusert benmargshemming/toksisitet, hos pasienter med benmargshemming forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller kjemoterapi, og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom. Nøytropeni er vanlig rapportert når olanzapin og valproat brukes samtidig (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling

Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme eller oppkast er rapportert i sjeldne tilfeller ($\geq 0,01$ % og $< 0,1$ %) ved brå seponering av olanzapin.

QT-intervall

I kliniske studier hos pasienter behandlet med olanzapin, var QTc-forlengelse av klinisk betydning (Fridericia QT-korreksjon [QTcF] ≥ 500 millisekunder [msek] på noe tidspunkt etter baseline hos pasienter med baseline QTcF < 500 millisek) mindre vanlig (0,1 %-1 %). Det var ingen signifikant forskjell i relaterte hjerte-episoder sammenlignet med placebo. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme

Sammenfallende venøs tromboembolisme (VTE) og olanzapinbehandling er mindre vanlig ($\geq 0,1$ % og < 1 %), rapportert. Årsakssammenheng mellom forekomst av venøs tromboembolisme og behandling med olanzapin er ikke vist. Imidlertid skal alle mulige risikofaktorer for venøs tromboembolisme, f.eks immobilisering av pasienter, identifiseres og forebyggende tiltak iverksettes, ettersom schizofrenipasienter ofte har ervervede risikofaktorer for VTE.

Generell effekt på sentralnervesystemet

Som følge av olanzapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør man utvise forsiktighet når legemidlet tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Kramper

Olanzapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall, eller som er utsatt for faktorer som kan nedsette krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos pasienter som behandles med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene var tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall rapportert.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier av inntil ett års varighet var olanzapin forbundet med statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved langtidseksponering. Ved tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin, bør derfor dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres, og kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon

Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales at blodtrykket måles jevnlig på pasienter over 65 år.

Plutselig hjertestans

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av plutselig hjertestans hos pasienter som behandles med olanzapin. I en retrospektiv kohort observasjonsstudie var risikoen for antatt plutselig hjertestans hos pasienter behandlet med olanzapin omtrent to ganger risikoen for pasienter som ikke brukte antipsykotika. I studien var risikoen for olanzapin sammenlignbar med risikoen for atypiske antipsykotika, inkludert i en poolanalyse.

Pediatrisk populasjon

Olanzapin er ikke indisert for bruk ved behandling av barn og ungdom. Studier hos pasienter i alderen 13-17 år viste flere uønskede reaksjoner, bl.a. vektøkning, forandringer i metabolske parametere og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Laktose

Olanzapin tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Da olanzapin metaboliseres av CYP1A2, kan substanser som spesifikt induserer eller hemmer dette isoenzymet påvirke olanzapins farmakokinetikk.

Induksjon av CYP1A2

Olanzapins metabolisme kan induseres av røyking og karbamazepin, noe som kan medføre reduserte olanzapinkonsentrasjoner. Kun lett til moderat økning i olanzapin clearance er observert. De kliniske følgene er trolig begrensede, men klinisk overvåking anbefales og økning av olanzapindosen kan vurderes ved behov (se pkt. 4.2).

Hemming av CYP1A2

Fluvoksamin, en spesifikk CYP1A2-hemmer, er vist å hemme olanzapins metabolisme signifikant. Gjennomsnittlig økning i olanzapins C_{max} etter inntak av fluvoksamin var 54 % hos kvinnelige ikke-røykere og 77 % hos mannlige røykere. Gjennomsnittlig økning i olanzapins AUC var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdose av olanzapin bør vurderes hos pasienter som bruker fluvoksamin eller andre CYP1A2-hemmere, som f. eks. ciprofloksacin. Reduksjon av olanzapindosen bør vurderes dersom det startes behandling med en CYP1A2-hemmer.

Nedsatt biotilgjengelighet

Medisinsk kull reduserer olanzapins orale biotilgjengelighet med 50-60% og bør tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

Fluoksetin (en CYP2D6-hemmer), enkeltdoser av antacida (aluminium, magnesium) og cimetidin er ikke funnet å påvirke olanzapins farmakokinetikk signifikant.

Olanzapins potensielle påvirkning av andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450-isoenzymene *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Det er derfor ikke forventet spesielle interaksjoner, verifisert ved *in vivo* studier hvor det ikke ble funnet hemming av metabolismen til følgende virkestoffer: trisykliske antidepressiva (representerer hovedsakelig CYP2D6-metabolisme), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) og diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaksjon når det ble gitt samtidig med litium eller biperiden.

Terapeutisk kontroll av valproatnivået i plasma indikerer ikke at det er nødvendig å justere valproatdosen etter oppstart av olanzapin samtidig.

Generell CNS-aktivitet

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som inntar alkohol og mottar legemidler som kan forårsake nedsatt aktivitet av sentralnervesystemet.)

Samtidig bruk av olanzapin og anti-Parkinson legemidler hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens anbefales ikke (se pkt. 4.4).

QTc intervall

Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke QTc intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter bør rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med olanzapin. Da erfaring hos mennesker er begrenset, bør imidlertid olanzapin kun brukes under graviditet hvis den potensielle fordelen rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert olanzapin) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

I en studie med ammende, friske kvinner ble olanzapin utskilt i morsmelk. Gjennomsnittlig eksponering hos barnet (mg/kg) ved "steady state" ble anslått å være 1,8% av morens olanzapindose (mg/kg). Pasientene bør rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

Effekter på fertilitet er ukjente (se pkt. 5.3 for preklinisk informasjon).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da olanzapin kan gi søvnighet og svimmelhet, bør pasienter advares mot å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, leddsmerter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapportering og i kliniske utprøvinger. Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	

	Nøytropeni ¹⁰			
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet ¹		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning ¹	Forhøyede kolesterolnivåer ^{2,3} Forhøyede glukosenivåer ⁴ Forhøyede triglyseridnivåer ^{2,5} Glukosuri Økt appetitt	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamming ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse ⁹		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørrehet.	Abdominal distensjon ⁹ Hypersekresjon av spytt ¹¹	Pankreatitt ¹¹	
Sykdommer i lever og galleveier				
	Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller	

	leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt.4.4)		blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhudssykdommer				
	Utslett	Fotosensibilitetsreaksjon Alopesi		Legemiddeli ndusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdommer i nyre og urinveier				
		Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				
				Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
	Erekttil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkelser				
Forhøyede plasmapolylaktinnivåer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin		

¹ Klinisk signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI-) kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager) var vektøkning $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), $\geq 15\%$ var vanlig (4,2 %) og $\geq 25\%$ var mindre vanlig (0,8 %). Ved langtidsbehandling (minst 48 uker) var vektøkning $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ av baseline kroppsvekt svært vanlig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipiddysregulering ved baseline.

³ Observerert for fastende normalverdier ved baseline ($< 5,17$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l). Forandringer i fastende total kolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l) var svært vanlig.

⁴ Observerert for fastende normalverdier ved baseline ($< 5,56$ mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Forandringer i fastende glukose fra borderline ved baseline ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlig.

⁵ Observerert for fastende normalverdier ved baseline ($< 1,69$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l). Forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l) var svært vanlig.

⁶ I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter behandlet med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Pasienter behandlet med olanzapin hadde en lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljert informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer som f. eks. svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme og oppkast er rapportert ved brå seponering av olanzapin.

⁸ I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasmaprolaktinnivået den øvre grensen for normalområdet hos omtrent 30 % av pasientene som ble behandlet med olanzapin og hadde normal baseline prolaktinverdi. Majoriteten av disse pasientene hadde en mild økning og ble værende under to ganger øvre granse av normalverdien.

⁹ Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

¹⁰ Som vurdert fra målte verdier fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

¹¹ Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring hvor frekvensen er bestemt ved å benytte Olanzapin integrerte database.

¹² Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring med en frekvens som er estimert av det øvre sjiktet av 95% konfidensintervallet ved å benytte Olanzapin integrerte database.

Langtidseksposering (minst 48 uker)

Andelen av pasienter som hadde ugunstige, klinisk signifikant endring i vektøkning, glukose, total/LDL-/HDL kolesterol eller triglyserider økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte terapi i 9-12 måneder avtok graden av økning i gjennomsnittlig blodglukose etter ca. 6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle grupper

I kliniske studier med demente eldre pasienter, var olanzapinbehandling assosiert med høyere mortalitet og hyppigere forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger ved bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormal gange og fall. Vanlige observasjoner var lungebetennelse, forhøyet kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens.

I kliniske studier hos pasienter med legemiddelindusert (dopaminagonist) psykose assosiert med Parkinsons sykdom, ble en forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøving hos pasienter med bipolar mani, resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin, i en nøytropeni-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte

verdier ($> 10\%$) av tremor, munntørhet, økt appetit og vektøkning. Talevansker ble også rapportert som vanlige tilfeller. Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproeks, observerte man en økning i kroppsvekt fra baseline på $\geq 7\%$ hos 17,4 % av pasientene i løpet av akuttbehandlingen (opp til 6 uker). Olanzapin langtidsbehandling (opptil 12 mnd) for forebygging av nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, var assosiert med en økning på $\geq 7\%$ fra kroppsvekten ved "baseline" hos 39,9 % av pasientene.

Pediatrisk populasjon

Olanzapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år. Selv om det ikke er utført noen kliniske studier som har hatt til hensikt å sammenligne ungdom med voksne, er data fra ungdomsutprøvingene sammenlignet med data fra voksenutprøvingene.

Tabellen som følger oppsummerer bivirkningene rapportert med høyere frekvens hos ungdomspasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter eller bivirkninger kun observert i korttids kliniske utprøvinger i ungdomspasienter. Klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkningen og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning, var større ved langtids eksponering (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige: Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. Vanlige: Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige: Sedasjon (inkludert: hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier Svært vanlige: Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser Svært vanlige: Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmapolaktinnivåer ¹⁶ .

¹³ Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning $\geq 7\%$ fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), $\geq 15\%$ fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og $\geq 25\%$ var vanlig (2,5 %). Ved langtids eksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom $\geq 7\%$ for 89,4 %, $\geq 15\%$ for 55,3 % og 29,1 % for $\geq 25\%$. Hos ungdomspasientene var vektøkning størst hos pasienter som var overvektige eller fete ved baseline.

¹⁴ Observert for fastende normalverdier ved baseline ($< 1,016$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l) og forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanlig observasjon. Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlig.

¹⁶ Forhøyede plasmapolaktinnivåer ble rapportert i 47,4 % av ungdomspasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Svært vanlige symptomer ved overdosering (forekomst > 10 %) omfatter takykardi, uro/aggressivitet, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer og redusert bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdosering omfatter delirium, kramper, koma, mulig malignt antipsykotikasyndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi (< 2 % av overdoseringstilfellene) og hjertelungesvikt. Dødelig utgang er rapportert ved akutte overdoseringer så lave som 450 mg, men overlevelse er også rapportert ved akutt overdose på ca. 2 g oral olanzapin.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Utløsning av brekninger anbefales ikke. Standardprosedyrer for behandling av overdosering kan være indisert (dvs. ventrikkelskylling, administrasjon av medisinsk kull). Samtidig administrasjon av medisinsk kull er vist å redusere olanzapins orale biotilgjengelighet med 50-60 %.

Symptomatisk behandling og overvåking av vitale organfunksjoner bør startes avhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt samt respirasjonsstøtte. Bruk ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med betaagonistaktivitet, da betastimulering kan forverre hypotensjon. Kardiovaskulær overvåking er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og overvåking bør fortsette til pasienten restitueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner, ATC-kode: N05A H03.

Farmakodynamiske effekter

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og humørstabiliserende legemiddel med bred farmakologisk profil som omfatter en rekke reseptorsystemer.

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) for serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, kolinerge muskarinerge reseptorer M₁-M₅, α_1 -adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT-, dopamin- og kolinerg- antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂-reseptorene i *in vitro*-studier, og større 5HT₂-aktivitet enn D₂-aktivitet i *in vivomodeller*. Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, mens effekten på de striatale banene (A9) involvert i motoriske funksjoner var liten. Olanzapin reduserte en betinget unnvikelsesrespons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som utløser katalapsi, en effekt som indikerer motoriske bivirkninger. I motsetning til visse andre antipsykotika, øker olanzapin responsen i en "angstdempende" test.

I en peroral enkeltdose (10 mg) positron-emisjontomografi (PET) studie med friske frivillige personer, bandt olanzapin seg til flere 5HT_{2A}-reseptorer enn til dopamin D₂-reseptorer. Dessuten så man ved Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-undersøkelse av schizofrene pasienter at pasienter som responderte på olanzapin, hadde en lavere striatal D₂-bindingsgrad enn visse andre pasienter som responderte på antipsykotika og risperidon. Bindingsgraden var derimot sammenlignbar med den sett hos pasienter som responderte på klozapin.

Klinisk effekt

I to av to placebostudier og to av tre kontrollerte sammenlignende studier med mer enn 2900 schizofrene pasienter med både positive og negative symptomer, var olanzapin forbundet med statistisk signifikante store forbedringer av både negative og positive symptomer.

I en multinasjonal, dobbeltblind, sammenlignende studie av schizofreni, schizoaffective og relaterte lidelser som inkluderte 1481 pasienter med varierende grad av relaterte depressive symptomer (gjennomsnitt ved start på 1,6 på Montgomery-Asbergs depresjonsskala), viste en prospektiv sekundæranalyse av humørendring fra start til slutt statistisk signifikant bedring ($p=0,001$) i favør av olanzapin (-6,0) mot haloperidol (-3,1).

Hos pasienter med maniske eller blandingsepisoder ved bipolar lidelse, viste olanzapin en overlegen effekt i forhold til placebo og dinatriumvalproat (divalproex) med hensyn til reduksjon av maniske symptomer over 3 uker. Olanzapin viste også sammenlignbar effekt med haloperidol med hensyn til andel pasienter med symptomatisk bedring av mani og depresjon etter 6 og 12 uker. I en kombinasjonsbehandlingsstudie med pasienter behandlet med litium eller valproat i minst 2 uker, ga tillegg av olanzapin 10 mg en større reduksjon av manisymptomene etter 6 uker enn litium eller valproat monoterapi.

I en 12-måneders tilbakefallsforebyggende studie med pasienter med maniske episoder som fikk bedring med olanzapin og deretter ble randomisert til olanzapin eller placebo, var olanzapin statistisk signifikant overlegen placebo på det primære endepunktet bipolart tilbakefall. Olanzapin viste også statistisk signifikant fordel fremfor placebo med hensyn til forebygging av tilbakefall til mani eller depresjon.

I en annen 12-måneders tilbakefallsforebyggende studie med pasienter med maniske episoder som fikk bedring med en kombinasjon av olanzapin og litium og deretter ble randomisert til olanzapin eller litium alene, var olanzapin statistisk sett ikke underlegen litium på det primære endepunktet bipolart tilbakefall (olanzapin 30,0%, litium 38,3%, $p=0,055$).

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingsstudie med pasienter med maniske eller blandingsepisoder stabilisert på olanzapin og en humørstabilisator (litium eller valproat) var langtids kombinasjonsbehandling med olanzapin og litium eller valproat ikke statistisk signifikant overlegen litium eller valproat alene, med hensyn på å utsette bipolart tilbakefall definert ved syndromkriterier (diagnostisk).

Pediatrisk populasjon

Kontrollerte effektdata hos ungdommer (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttidsstudier ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolar I-lidelse (3 uker), som omfattet færre enn 200 ungdommer. Olanzapin ble brukt som en fleksibel dose som startet på 2,5 og som strakk seg opp til 20 mg/dag. I løpet av behandlingen med olanzapin, ungdommene la på seg signifikant mer enn voksne. Omfanget av forandringer i fastende total kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt eller langtidsikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om langtidsikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke-kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Olanzapin absorberes godt etter oral administrasjon og når maksimal plasmakonsentrasjon innen 5 til 8 timer. Absorpsjonen påvirkes ikke av føde. Absolutt oral biotilgjengelighet i forhold til intravenøs administrasjon er ikke fastslått.

Distribusjon

Olanzapins plasmaproteinbinding var cirka 93 % i konsentrasjonsintervallet fra cirka 7 til cirka 1000 ng/ml. Olanzapin er hovedsakelig bundet til albumin og α_1 -surt-glykoprotein

Biotransformasjon

Olanzapin metaboliseres i lever ved konjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er 10-N-glukuronid som ikke passerer blod-hjernebarrieren. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrar til dannelsen av N-desmetyl- og 2-hydroksymetylmetabolittene som begge viste signifikant mindre farmakologisk aktivitet *in vivo* enn olanzapin i dyrestudier. Den farmakologiske aktiviteten stammer hovedsakelig fra modersubstansen olanzapin. Olanzapins gjennomsnittlige terminale eliminasjonshalveringstid etter oral administrasjon til friske forsøkspersoner varierte avhengig av alder og kjønn.

Eliminasjon

Hos friske eldre (over 65 år) i forhold til yngre forsøkspersoner, var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden forlenget (51,8 mot 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 mot 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variasjonen hos eldre er innenfor området for yngre. Hos 44 pasienter over 65 år med schizofreni, var dosering fra 5 til 20 mg/dag ikke forbundet med klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Hos kvinner i forhold til menn var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden noe forlenget (36,7 mot 32,3 timer) og clearance var redusert (18,9 mot 27,3 l/time). Olanzapin (5-20 mg) viste imidlertid en sammenlignbar sikkerhetsprofil hos kvinner (n=467) og menn (n=869).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) i forhold til friske forsøkspersoner, var det ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 mot 32,4 timer) eller clearance (21,2 mot 25,0 l/time). En massebalansestudie viste at ca 57% av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urin, hovedsakelig som metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

En liten studie som undersøkte effekten av nedsatt leverfunksjon hos 6 pasienter med klinisk signifikant (Childs Pugh Class A (n = 5) og B (n = 1)) cirrhose viste liten effekt på farmakokinetikken til peroralt administrert olanzapin (2,5-7,5 mg enkeltdose): Personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde noe økt systemisk clearance og raskere eliminasjonshalveringstid sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (n = 3). Det var flere røykere blant personer med cirrhose (4/6; 67 %) enn hos personer med normal leverfunksjon (0/3; 0 %).

Røyking

Hos ikke-røykere i forhold til røykere (menn og kvinner) var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden forlenget (38,6 mot 30,4 timer) og clearance var redusert (18,6 mot 27,7 l/time).

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos eldre enn hos yngre forsøkspersoner, hos kvinner enn hos menn og hos ikke-røykere enn hos røykere. Betydningen av forskjellene i olanzapins clearance og halveringstid grunnet alder, kjønn og røyking er imidlertid liten i forhold til den generelle interindividuelle variasjonen.

I en studie med kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner var det ingen forskjeller i de farmakokinetiske parametrene hos de tre populasjonene.

Pediatrisk populasjon

Ungdommer (alderen 13 til 17 år): Farmakokinetikken til olanzapin er lik hos ungdommer og voksne. I kliniske utprøvinger var den gjennomsnittlige olanzapin eksponeringen tilnærmet 27 % høyere hos ungdommer. Demografiske forskjeller mellom ungdommer og voksne innbefatter lavere gjennomsnittlig kroppsvekt og færre ungdommer var røykere. Det er mulighet for at slike faktorer bidrar til den høyere gjennomsnittlige eksponeringen observert hos ungdommer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på oral toksisitet hos gnagere var karakteristiske for potente antipsykotika: hypoaktivitet, koma, skjelving, kloniske kramper, spyttsekresjon og hemmet vektøkning. Mediane letale doser var ca

210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunder tolererte orale enkeltdoser inntil 100 mg/kg uten mortalitet. Kliniske tegn omfattet sedasjon, ataksi, skjelving, pulsøkning, anstrengt respirasjon, miøse og anoreksi. Hos aper ga orale enkeltdoser inntil 100 mg/kg utmattelse, og høyere doser ga delvis bevisstløshet.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I studier av inntil 3 måneders varighet hos mus, og inntil 1 års varighet hos rotter og hunder, var hovedeffektene CNS-hemming, antikolinerge effekter og perifere hematologiske forstyrrelser. Toleranse overfor CNS-hemming ble utviklet. Vekstparametre ble redusert ved høye doser. Reversible effekter forenlige med forhøyet prolaktin hos rotter, omfattet redusert ovarie- og uterusvekt og morfologiske forandringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet:

Påvirkning av hematologiske parametre ble funnet hos alle artene, inkludert doseavhengig reduksjon av sirkulerende leukocytter hos mus og ikke-spesifikk reduksjon av sirkulerende leukocytter hos rotter. Det ble imidlertid ikke funnet tegn på benmargscytotoksitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder, behandlet med 8 eller 10 mg/kg/døgn (total olanzapineksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som får en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduksjonstoksitet

Olanzapin viste ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket paringsevnen hos hannrotter. Brunstperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose), og reproduksjonsparametre ble påvirket hos rotter som fikk 3 mg/kg (9 ganger maksimal human dose). Hos avkom av rotter som hadde fått olanzapin, ble det sett forsinkelser i fosterutviklingen og forbigående nedsatt aktivitetsnivå hos avkommet.

Mutagenitet

Olanzapin var ikke mutagent eller klastogent i en rekke standardtester som omfattet bakterielle mutasjonstester og *in vitro* og *in vivo* tester på pattedyr.

Karsinogenitet

På grunnlag av resultater fra studier med mus og rotter ble det konkludert at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat
Cellulosepulver
Pregelatinisert maisstivelse
Maisstivelse
Kolloidal vannfri silika
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zalasta 2,5 mg tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56, 70 eller 98 tabletter i en eske.

Zalasta 5 mg tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56, 70 eller 98 tabletter i en eske.

Zalasta 7,5 mg tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56 eller 70 tabletter i en eske.

Zalasta 10 mg tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folie): 7, 14, 28, 35, 56, 70 eller 98 tabletter i en eske.

Zalasta 15 mg tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56 eller 70 tabletter i en eske.

Zalasta 20 mg tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Al-folie): 14, 28, 35, 56 eller 70 tabletter i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Zalasta 2,5 mg tabletter

EU/1/07/415/001-005

EU/1/07/415/057

Zalasta 5 mg tabletter

EU/1/07/415/006-010

EU/1/07/415/058

Zalasta 7,5 mg tabletter

EU/1/07/415/011-015

Zalasta 10 mg tabletter

EU/1/07/415/016-021

EU/1/07/415/059

Zalasta 15 mg tabletter

EU/1/07/415/022-026

Zalasta 20 mg tabletter

EU/1/07/415/027-031

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 september 2007

Dato for siste fornyelse: 26 juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 5 mg smeltetabletter
Zalasta 7,5 mg smeltetabletter
Zalasta 10 mg smeltetabletter
Zalasta 15 mg smeltetabletter
Zalasta 20 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zalasta 5 mg smeltetabletter
Hver smeltetablett inneholder 5 mg olanzapin.

Zalasta 7,5 mg smeltetabletter
Hver smeltetablett inneholder 7,5 mg olanzapin.

Zalasta 10 mg smeltetabletter
Hver smeltetablett inneholder 10 mg olanzapin.

Zalasta 15 mg smeltetabletter
Hver smeltetablett inneholder 15 mg olanzapin.

Zalasta 20 mg smeltetabletter
Hver smeltetablett inneholder 20 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Zalasta 5 mg smeltetabletter
Hver tablett inneholder 0,50 mg aspartam.

Zalasta 7,5 mg smeltetabletter
Hver tablett inneholder 0,75 mg aspartam.

Zalasta 10 mg smeltetabletter
Hver tablett inneholder 1,00 mg aspartam.

Zalasta 15 mg smeltetabletter
Hver tablett inneholder 1,50 mg aspartam.

Zalasta 20 mg smeltetabletter
Hver tablett inneholder 2,00 mg aspartam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett.

Zalasta 5 mg smeltetabletter
Tablettene er runde, lett bikonvekse, gule, marmorerte tabletter eventuelt med individuelle flekker.

Zalasta 7,5 mg smeltetabletter
Tablettene er runde, lett bikonvekse, gule, marmorerte tabletter eventuelt med individuelle flekker.

Zalasta 10 mg smeltetabletter

Tablettene er runde, lett bikonvekse, gule, marmorerte tabletter eventuelt med individuelle flekker.

Zalasta 15 mg smeltetabletter

Tablettene er runde, lett bikonvekse, gule, marmorerte tabletter eventuelt med individuelle flekker.

Zalasta 20 mg smeltetabletter

Tablettene er runde, lett bikonvekse, gule, marmorerte tabletter eventuelt med individuelle flekker.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Olanzapin er indisert ved behandling av schizofreni.

Olanzapin opprettholder effektivt klinisk bedring ved vedlikeholdsbehandling hos pasienter som innledningsvis har vist behandlingsrespons.

Olanzapin er indisert ved behandling av moderat til alvorlig manisk episode.

Olanzapin er indisert til forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse, som har respondert på olanzapinbehandling i manisk fase (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

Schizofreni: Anbefalt startdose for olanzapin er 10 mg/døgn.

Manisk episode: Startdose er 15 mg gitt som en daglig enkeltdose ved monoterapi eller 10 mg daglig ved kombinasjonsterapi (se pkt. 5.1).

Forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse: Anbefalt startdose er 10 mg/døgn. Hos pasienter som har fått olanzapin til behandling av manisk episode, fortsettes forebygging av tilbakefall med samme dose. Dersom en ny manisk, blandet eller depressiv episode oppstår, bør olanzapinbehandling fortsette (med dosejustering etter behov) med tilleggsbehandling av humørsymptomer, som klinisk indisert.

Basert på individuell klinisk status kan døgndosen deretter justeres innenfor området 5-20 mg/døgn, ved behandling av schizofreni, manisk episode og forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse.

Doseøkning utover den anbefalte startdosen, kan først anbefales etter adekvat klinisk revurdering og bør generelt ikke skje med mindre enn 24 timers mellomrom.

Olanzapin kan gis uavhengig av måltider da absorpsjonen ikke påvirkes av føde. Gradvis nedtrapping av dosen bør vurderes ved seponering av olanzapin.

Zalasta smeltetablett skal legges i munnen, hvor den raskt løses opp i spytt, slik at den lett kan svelges. Det er vanskelig å ta en intakt smeltetablett ut av munnen. Da smeltetabletten er skjør, skal den tas omgående etter åpning av blisterpakningen. Den kan eventuelt løses opp i et fullt glass vann rett før administrasjon.

Olanzapin smeltetabletter er bioekvivalente med olanzapintabletter, med tilsvarende absorpsjonshastighet og -grad. De har samme dosering og administrasjonsfrekvens som olanzapintabletter. Olanzapin smeltetabletter kan brukes som et alternativ til olanzapintabletter.

Spesielle populasjoner

Eldre

En lavere startdose (5 mg/døgn) er ikke rutinemessig indisert, men bør vurderes hos pasienter over 65 år eller dersom kliniske faktorer tilsier det (se også pkt. 4.4).

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

En lavere startdose (5 mg) bør overveies hos slike pasienter. Ved moderat leverinsuffisiens (cirrhose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosen være 5 mg og økes med forsiktighet.

Røykere

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere. Røyking kan indusere metabolismen av olanzapin. Klinisk oppfølging er anbefalt og en økning i olanzapindose kan vurderes hvis det er nødvendig (se pkt. 4.5).

Når mer enn én faktor som kan føre til langsommere metabolisme foreligger (kvinne, eldre, ikke-røyker), bør man vurdere å redusere startdosen. Doseøkning, når indisert, bør være konservativ hos slike pasienter.

(Se pkt. 4.5 og 5.2.)

Pediatrisk populasjon

Olanzapin anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år pga manglende data vedrørende sikkerhet og effekt. Større andel av vektøkning, lipid- og prolaktinendringer er rapportert i korttidsstudier hos ungdom enn i studier hos voksne pasienter (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor det aktive stoff eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Pasienter med kjent risiko for trangvinklet glaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved antipsykotisk behandling kan det ta fra flere dager opp til noen uker før pasienters kliniske tilstand bedres. Pasienter bør overvåkes nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

Olanzapin anbefales ikke brukt hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult. I placebokontrollerte kliniske studier (6 – 12 ukers varighet) hos eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser, var det en dobling i mortalitet blant olanzapinbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 3,5 % mot 1,5 %). Den økte mortaliteten var ikke assosiert med olanzapindosen (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller varighet av behandlingen. Risikofaktorer som kan disponere for økt mortalitet i denne pasientpopulasjonen er: alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og dehydrering, lungesykdom (f.eks. lungebetennelse med eller uten aspirasjon) eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Den økte mortaliteten blant olanzapinbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede var imidlertid uavhengig av disse risikofaktorene.

I de samme kliniske studier ble cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE, f. eks. hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall), inkludert dødsfall rapportert. Det var en tredobling av forekomst av CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % mot 0,4%). Alle olanzapin- og placebobehandlede pasienter som fikk en CVAE, hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Alder > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med olanzapinbehandling. Effekt av olanzapin ble ikke vist i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse forsøkene ble pasientene

ved studiestart stabilisert på den laveste effektive dose av antiParkinson-legemidlet (dopaminagonist) og forble på det samme antiParkinson-legemidlet og samme doser gjennom hele studien. Olanzapin ble startet på 2,5 mg/døgn og titrert opp til maks. 15 mg/døgn, basert på utprøvers vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende tilstand som er forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også rapportert i forbindelse med olanzapin. De kliniske manifestasjonene av NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av NMS, skal alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller, er rapportert mindre vanlig (se pkt 4.8). I noen tilfeller er forutgående vektøkning rapportert, hvilket kan være en disponerende faktor. Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. blodsuktermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert Zalasta, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og diabetikere eller pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus bør kontrolleres regelmessig for forverring av glukosekontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig f.eks. ved oppstart, 4, 8 og 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert kvartal.

Lipidendringer

I placebo-kontrollert kliniske undersøgelser er det observert uønskede endringer i lipider hos pasienter, som ble behandlet med olanzapin (se pkt. 4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert Zalasta, bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet

Selv om olanzapin viste antikolinerg aktivitet *in vitro*, viste erfaring fra kliniske studier en lav forekomst av relaterte hendelser. Da klinisk erfaring med olanzapin hos pasienter med andre samtidige sykdommer er begrenset, tilrådes imidlertid forsiktighet ved foreskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede tilstander.

Leverfunksjon

Forbigående, asymptomatiske økninger av leveraminotransferaser ALAT og ASAT har vært en vanlig observasjon, spesielt tidlig i behandlingen. Forsiktighet bør utvises og nøye oppfølging igangsettes hos pasienter med forhøyet ALAT og/eller ASAT, hos pasienter med tegn og symptomer på nedsatt leverfunksjon, hos pasienter med tilstander forbundet med begrenset leverfunksjon og hos pasienter som behandles med potensielle hepatotoksiske legemidler. I tilfeller hvor hepatitt (inkludert hepatocellulær eller kolestatisk leverskade) diagnostiseres bør olanzapinbehandlingen seponeres.

Nøytropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocyt- og/eller nøytrofilitall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargshemming/toksisitet, hos pasienter med benmargshemming forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller kjemoterapi, og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom. Nøytropeni er vanlig rapportert når olanzapin og valproat brukes samtidig (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling

Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme eller oppkast er rapportert i sjeldne tilfeller ($\geq 0,01$ % og $< 0,1$ %) ved brå seponering av olanzapin.

QT-intervall

I kliniske studier hos pasienter behandlet med olanzapin, var QTc-forlengelse av klinisk betydning (Fridericia QT-korreksjon [QTcF] ≥ 500 millisekunder [msek] på noe tidspunkt etter baseline hos pasienter med baseline QTcF < 500 millisek) mindre vanlig (0,1 %-1 %). Det var ingen signifikant forskjell i relaterte hjerte-episoder sammenlignet med placebo. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme

Sammenfallende venøs tromboembolisme (VTE) og olanzapinbehandling er mindre vanlig ($\geq 0,1$ % og < 1 %), rapportert. Årsakssammenheng mellom forekomst av venøs tromboembolisme og behandling med olanzapin er ikke vist. Imidlertid skal alle mulige risikofaktorer for venøs tromboembolisme, f.eks immobilisering av pasienter, identifiseres og forebyggende tiltak iverksettes, ettersom schizofrenipasienter ofte har ervervede risikofaktorer for VTE.

Generell effekt på sentralnervesystemet

Som følge av olanzapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør man utvise forsiktighet når legemidlet tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Kramper

Olanzapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall, eller som er utsatt for faktorer som kan nedsette krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos pasienter som behandles med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene var tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall rapportert.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier av inntil ett års varighet var olanzapin forbundet med statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved langtidseksponering. Ved tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin, bør derfor dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres, og kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon

Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales at blodtrykket måles jevnlig på pasienter over 65 år.

Plutselig hjertestans

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av plutselig hjertestans hos pasienter som behandles med olanzapin. I en retrospektiv kohort observasjonsstudie var risikoen for antatt plutselig hjertestans hos pasienter behandlet med olanzapin omtrent to ganger risikoen for pasienter som ikke brukte antipsykotika. I studien var risikoen for olanzapin sammenlignbar med risikoen for atypiske antipsykotika, inkludert i en poolanalyse.

Pediatrik populasjon

Olanzapin er ikke indisert for bruk ved behandling av barn og ungdom. Studier hos pasienter i alderen 13-17 år viste flere uønskede reaksjoner, bl.a. vektøkning, forandringer i metabolske parametere og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Aspartam

Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig for pasienter med fenylketonuri/Føllings sykdom (PKU).

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med fenylketonuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Da olanzapin metaboliseres av CYP1A2, kan substanser som spesifikt induserer eller hemmer dette isoenzymet påvirke olanzapins farmakokinetikk.

Induksjon av CYP1A2

Olanzapins metabolisme kan induseres av røyking og karbamazepin, noe som kan medføre reduserte olanzapinkonsentrasjoner. Kun lett til moderat økning i olanzapin clearance er observert. De kliniske følgene er trolig begrensede, men klinisk overvåking anbefales og økning av olanzapindosen kan vurderes ved behov (se pkt. 4.2).

Hemming av CYP1A2

Fluvoksamin, en spesifikk CYP1A2-hemmer, er vist å hemme olanzapins metabolisme signifikant. Gjennomsnittlig økning i olanzapins C_{max} etter inntak av fluvoksamin var 54 % hos kvinnelige ikke-røykere og 77 % hos mannlige røykere. Gjennomsnittlig økning i olanzapins AUC var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdose av olanzapin bør vurderes hos pasienter som bruker fluvoksamin eller andre CYP1A2-hemmere, som f. eks. ciprofloksacin. Reduksjon av olanzapindosen bør vurderes dersom det startes behandling med en CYP1A2-hemmer.

Nedsatt biotilgjengelighet

Medisinsk kull reduserer olanzapins orale biotilgjengelighet med 50-60% og bør tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

Fluoksetin (en CYP2D6-hemmer), enkeltdoser av antacida (aluminium, magnesium) og cimetidin er ikke funnet å påvirke olanzapins farmakokinetikk signifikant.

Olanzapins potensielle påvirkning av andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450-isoenzymene *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Det er derfor ikke forventet spesielle interaksjoner, verifisert ved *in vivo* studier hvor det ikke ble funnet hemming av metabolismen til følgende virkestoffer: trisykliske antidepressiva (representerer hovedsakelig CYP2D6-metabolisme), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) og diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaksjon når det ble gitt samtidig med litium eller biperiden.

Terapeutisk kontroll av valproatnivået i plasma indikerer ikke at det er nødvendig å justere valproatdosen etter oppstart av olanzapin samtidig.

Generell CNS-aktivitet

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som inntar alkohol og mottar legemidler som kan forårsake nedsatt aktivitet av sentralnervesystemet.)

Samtidig bruk av olanzapin og anti-Parkinson legemidler hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens anbefales ikke (se pkt. 4.4).

QTc intervall

Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke QTc intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter bør rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med olanzapin. Da erfaring hos mennesker er begrenset, bør imidlertid olanzapin kun brukes under graviditet hvis den potensielle fordelen rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert olanzapin) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

I en studie med ammende, friske kvinner ble olanzapin utskilt i morsmelk. Gjennomsnittlig eksponering hos barnet (mg/kg) ved "steady state" ble anslått å være 1,8% av morens olanzapindose (mg/kg). Pasientene bør rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

Effekter på fertilitet er ukjente (se pkt. 5.3 for preklinisk informasjon).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da olanzapin kan gi søvnighet og svimmelhet, bør pasienter advares mot å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøyтроpeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, leddsmarter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapportering og i kliniske utprøvinger. Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøyтроpeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet ¹		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning ¹	Forhøyede kolesterolnivåer ^{2,3}	Utvikling eller forverring av diabetes av og til	Hypotermi ¹²	

	Forhøyede glukosenivåer ⁴ Forhøyede triglyseridnivåer ^{2,5} Glukosuri Økt appetitt	assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4) ¹¹		
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamming ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse ⁹		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørrehet.	Abdominal distensjon ⁹ Hypersekresjon av spytt ¹¹	Pankreatitt ¹¹	
Sykdommer i lever og galleveier				
	Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt.4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhudssykdommer				
	Utslett	Fotosensibilitetsreaksjon		Legemiddeli ndusert

		Alopesi		utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdommer i nyre og urinveier				
		Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				
				Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
	Erektile dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkelser				
Forhøyede plasmapolylaktinnivåer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin		

¹ Klinisk signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI-) kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager) var vektøkning $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), $\geq 15\%$ var vanlig (4,2 %) og $\geq 25\%$ var mindre vanlig (0,8 %). Ved langtidsbehandling (minst 48 uker) var vektøkning $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ av baseline kroppsvekt svært vanlig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipiddysregulering ved baseline.

³ Observert for fastende normalverdier ved baseline ($< 5,17$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l). Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 5,17$ – $< 6,2$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l) var svært vanlig.

⁴ Observert for fastende normalverdier ved baseline ($< 5,56$ mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Forandringer i fastende glukose fra borderline ved baseline ($\geq 5,56$ – < 7 mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlig.

⁵ Observerte for fastende normalverdier ved baseline (< 1,69 mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l). Forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l-< 2,26 mmol/l) til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l) var svært vanlig.

⁶ I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter behandlet med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Pasienter behandlet med olanzapin hadde en lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljert informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer som f. eks. svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme og oppkast er rapportert ved brå seponering av olanzapin.

⁸ I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasmaprolaktinnivået den øvre grensen for normalområdet hos omtrent 30 % av pasientene som ble behandlet med olanzapin og hadde normal baseline prolaktinverdi. Majoriteten av disse pasientene hadde en mild økning og ble værende under to ganger øvre granse av normalverdien.

⁹ Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

¹⁰ Som vurdert fra målte verdier fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

¹¹ Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring hvor frekvensen er bestemt ved å benytte Olanzapin integrerte database.

¹² Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring med en frekvens som er estimert av det øvre sjiktet av 95% konfidensintervallet ved å benytte Olanzapin integrerte database.

Langtidseksponering (minst 48 uker)

Andelen av pasienter som hadde ugunstige, klinisk signifikant endring i vektøkning, glukose, total/LDL-/HDL kolesterol eller triglyserider økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte terapi i 9-12 måneder avtok graden av økning i gjennomsnittlig blodglukose etter ca. 6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle grupper

I kliniske studier med demente eldre pasienter, var olanzapinbehandling assosiert med høyere mortalitet og hyppigere forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger ved bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormal gange og fall. Vanlige observasjoner var lungebetennelse, forhøyet kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens.

I kliniske studier hos pasienter med legemiddelindusert (dopaminagonist) psykose assosiert med Parkinsons sykdom, ble en forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøving hos pasienter med bipolar mani, resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin, i en nøytroperi-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte verdier (> 10 %) av tremor, munntørhet, økt appetit og vektøkning. Talevansker ble også rapportert som vanlige tilfeller. Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproeks, observerte man en økning i kroppsvekt fra baseline på ≥ 7 % hos 17,4 % av pasientene i løpet av akuttbehandlingen (opp til 6 uker). Olanzapin langtidsbehandling (opptil 12 mnd) for forebygging av nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, var assosiert med en økning på ≥ 7 % fra kroppsvekten ved "baseline" hos 39,9 % av pasientene.

Pediatrisk populasjon

Olanzapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år. Selv om det ikke er utført noen kliniske studier som har hatt til hensikt å sammenligne ungdom med voksne, er data fra ungdomsutprøvingene sammenlignet med data fra voksenutprøvingene.

Tabellen som følger oppsummerer bivirkningene rapportert med høyere frekvens hos ungdomspasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter eller bivirkninger kun observert i korttids kliniske utprøvinger i ungdomspasienter. Klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkningen og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning, var større ved langtidseksponering (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige: Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. Vanlige: Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige: Sedasjon (inkludert: hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier Svært vanlige: Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser Svært vanlige: Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmapolaktinnivåer ¹⁶ .

¹³ Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning $\geq 7\%$ fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), $\geq 15\%$ fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og $\geq 25\%$ var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom $\geq 7\%$ for 89,4 %, $\geq 15\%$ for 55,3 % og 29,1 % for $\geq 25\%$. Hos ungdomspasientene var vektøkning størst hos pasienter som var overvektige eller fete ved baseline.

¹⁴ Observert for fastende normalverdier ved baseline ($< 1,016$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l) og forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanlig observasjon. Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlig.

¹⁶ Forhøyede plasmapolaktinnivåer ble rapportert i 47,4 % av ungdomspasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Svært vanlige symptomer ved overdosering (forekomst $> 10\%$) omfatter takykardi, uro/aggressivitet, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer og redusert bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdosering omfatter delirium, kramper, koma, mulig malignt antipsykotikasyndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjerterytmie (< 2 % av overdoseringstilfellene) og hjertelungesvikt. Dødelig utgang er rapportert ved akutte overdoseringer så lave som 450 mg, men overlevelse er også rapportert ved akutt overdose på ca. 2 g oral olanzapin.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Utløsning av brekninger anbefales ikke. Standardprosedyrer for behandling av overdosering kan være indisert (dvs. ventrikkelskylling, administrasjon av medisinsk kull). Samtidig administrasjon av medisinsk kull er vist å redusere olanzapins orale biotilgjengelighet med 50-60 %.

Symptomatisk behandling og overvåking av vitale organfunksjoner bør startes avhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt samt respirasjonsstøtte. Bruk ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med betaagonistaktivitet, da betastimulering kan forverre hypotensjon. Kardiovaskulær overvåking er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og overvåking bør fortsette til pasienten restitueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner, ATC-kode: N05A H03.

Farmakodynamiske effekter

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og humørstabiliserende legemiddel med bred farmakologisk profil som omfatter en rekke reseptorsystemer.

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) for serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, kolinerge muskarinerge reseptorer M₁-M₅, α_1 -adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT-, dopamin- og kolinerge-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂-reseptorene i *in vitro*-studier, og større 5HT₂-aktivitet enn D₂-aktivitet i *in vivomodeller*. Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, mens effekten på de striatale banene (A9) involvert i motoriske funksjoner var liten. Olanzapin reduserte en betinget unnvikelsesrespons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som utløser katalepsi, en effekt som indikerer motoriske bivirkninger. I motsetning til visse andre antipsykotika, øker olanzapin responsen i en "angstdempende" test.

I en peroral enkeltdose (10 mg) positron-emisjontomografi (PET) studie med friske frivillige personer, bandt olanzapin seg til flere 5HT_{2A}-reseptorer enn til dopamin D₂-reseptorer. Dessuten så man ved Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-undersøkelse av schizofrene pasienter at pasienter som responderte på olanzapin, hadde en lavere striatal D₂-bindingsgrad enn visse andre pasienter som responderte på antipsykotika og risperidon. Bindingsgraden var derimot sammenlignbar med den sett hos pasienter som responderte på klorazepin.

Klinisk effekt

I to av to placebostudier og to av tre kontrollerte sammenlignende studier med mer enn 2900 schizofrene pasienter med både positive og negative symptomer, var olanzapin forbundet med statistisk signifikante store forbedringer av både negative og positive symptomer.

I en multinasjonal, dobbeltblind, sammenlignende studie av schizofreni, schizoaffective og relaterte lidelser som inkluderte 1481 pasienter med varierende grad av relaterte depressive symptomer (gjennomsnitt ved start på 1,6 på Montgomery-Asbergs depresjonsskala), viste en prospektiv

sekundæranalyse av humørendring fra start til slutt statistisk signifikant bedring ($p=0,001$) i favør av olanzapin (-6,0) mot haloperidol (-3,1).

Hos pasienter med maniske eller blandingsepisoder ved bipolar lidelse, viste olanzapin en overlegen effekt i forhold til placebo og dinatriumvalproat (divalproex) med hensyn til reduksjon av maniske symptomer over 3 uker. Olanzapin viste også sammenlignbar effekt med haloperidol med hensyn til andel pasienter med symptomatisk bedring av mani og depresjon etter 6 og 12 uker. I en kombinasjonsbehandlingsstudie med pasienter behandlet med litium eller valproat i minst 2 uker, ga tillegg av olanzapin 10 mg en større reduksjon av manisymptomene etter 6 uker enn litium eller valproat monoterapi.

I en 12-måneders tilbakefallsforebyggende studie med pasienter med maniske episoder som fikk bedring med olanzapin og deretter ble randomisert til olanzapin eller placebo, var olanzapin statistisk signifikant overlegen placebo på det primære endepunktet bipolart tilbakefall. Olanzapin viste også statistisk signifikant fordel fremfor placebo med hensyn til forebygging av tilbakefall til mani eller depresjon.

I en annen 12-måneders tilbakefallsforebyggende studie med pasienter med maniske episoder som fikk bedring med en kombinasjon av olanzapin og litium og deretter ble randomisert til olanzapin eller litium alene, var olanzapin statistisk sett ikke underlegen litium på det primære endepunktet bipolart tilbakefall (olanzapin 30,0%, litium 38,3%, $p=0,055$).

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingsstudie med pasienter med maniske eller blandingsepisoder stabilisert på olanzapin og en humørstabilisator (litium eller valproat) var langtids kombinasjonsbehandling med olanzapin og litium eller valproat ikke statistisk signifikant overlegen litium eller valproat alene, med hensyn på å utsette bipolart tilbakefall definert ved syndromkriterier (diagnostisk).

Pediatrisk populasjon

Kontrollerte effektdata hos ungdommer (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttidsstudier ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolar I-lidelse (3 uker), som omfattet færre enn 200 ungdommer. Olanzapin ble brukt som en fleksibel dose som startet på 2,5 og som strakk seg opp til 20 mg/dag. I løpet av behandlingen med olanzapin, ungdommene la på seg signifikant mer enn voksne. Omfanget av forandringer i fastende total kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt eller langtidsikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om langtidsikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke-kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Olanzapin smeltetabletter er bioekvivalente med olanzapintabletter, med tilsvarende absorpsjonshastighet og -grad. Olanzapin smeltetabletter kan brukes som et alternativ til olanzapintabletter.

Absorpsjon

Olanzapin absorberes godt etter oral administrasjon og når maksimal plasmakonsentrasjon innen 5 til 8 timer. Absorpsjonen påvirkes ikke av føde. Absolutt oral biotilgjengelighet i forhold til intravenøs administrasjon er ikke fastslått.

Distribusjon

Olanzapins plasmaproteinbinding var cirka 93 % i konsentrasjonsintervallet fra cirka 7 til cirka 1000 ng/ml. Olanzapin er hovedsakelig bundet til albumin og α_1 -surt-glykoprotein

Biotransformasjon

Olanzapin metaboliseres i lever ved konjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er 10-N-glukuronid som ikke passerer blod-hjernebarrieren. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrar til dannelsen av N-desmetyl- og 2-hydroksymetylmeterolittene som begge viste signifikant

mindre farmakologisk aktivitet *in vivo* enn olanzapin i dyrestudier. Den farmakologiske aktiviteten stammer hovedsakelig fra modersubstansen olanzapin. Olanzapins gjennomsnittlige terminale eliminasjonshalveringstid etter oral administrasjon til friske forsøkspersoner varierte avhengig av alder og kjønn.

Eliminasjon

Hos friske eldre (over 65 år) i forhold til yngre forsøkspersoner, var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden forlenget (51,8 mot 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 mot 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variasjonen hos eldre er innenfor området for yngre. Hos 44 pasienter over 65 år med schizofreni, var dosering fra 5 til 20 mg/dag ikke forbundet med klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Hos kvinner i forhold til menn var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden noe forlenget (36,7 mot 32,3 timer) og clearance var redusert (18,9 mot 27,3 l/time). Olanzapin (5-20 mg) viste imidlertid en sammenlignbar sikkerhetsprofil hos kvinner (n=467) og menn (n=869).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) i forhold til friske forsøkspersoner, var det ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 mot 32,4 timer) eller clearance (21,2 mot 25,0 l/time). En massebalansestudie viste at ca 57% av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urin, hovedsakelig som metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

En liten studie som undersøkte effekten av nedsatt leverfunksjon hos 6 pasienter med klinisk signifikant (Childs Pugh Class A (n = 5) og B (n = 1)) cirrhose viste liten effekt på farmakokinetikken til peroralt administrert olanzapin (2,5-7,5 mg enkeltdose): Personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde noe økt systemisk clearance og raskere eliminasjonshalveringstid sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (n = 3). Det var flere røykere blant personer med cirrhose (4/6; 67 %) enn hos personer med normal leverfunksjon (0/3; 0 %).

Røyking

Hos ikke-røykere i forhold til røykere (menn og kvinner) var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden forlenget (38,6 mot 30,4 timer) og clearance var redusert (18,6 mot 27,7 l/time).

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos eldre enn hos yngre forsøkspersoner, hos kvinner enn hos menn og hos ikke-røykere enn hos røykere. Betydningen av forskjellene i olanzapins clearance og halveringstid grunnet alder, kjønn og røyking er imidlertid liten i forhold til den generelle interindividuelle variasjonen.

I en studie med kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner var det ingen forskjeller i de farmakokinetiske parametrene hos de tre populasjonene.

Pediatrik populasjon

Ungdommer (alderen 13 til 17 år): Farmakokinetikken til olanzapin er lik hos ungdommer og voksne. I kliniske utprøvinger var den gjennomsnittlige olanzapin eksponeringen tilnærmet 27 % høyere hos ungdommer. Demografiske forskjeller mellom ungdommer og voksne innbefatter lavere gjennomsnittlig kroppsvekt og færre ungdommer var røykere. Det er mulighet for at slike faktorer bidrar til den høyere gjennomsnittlige eksponeringen observert hos ungdommer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på oral toksisitet hos gnagere var karakteristiske for potente antipsykotika: hypoaktivitet, koma, skjelving, kloniske kramper, spyttsekresjon og hemmet vektøkning. Mediane letale doser var ca 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunder tolererte orale enkeltdoser inntil 100 mg/kg uten mortalitet. Kliniske tegn omfattet sedasjon, ataksi, skjelving, pulsøkning, anstrengt respirasjon, miose

og anoreksi. Hos aper ga orale enkeltdoser inntil 100 mg/kg utmattelse, og høyere doser ga delvis bevisstløshet.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I studier av inntil 3 måneders varighet hos mus, og inntil 1 års varighet hos rotter og hunder, var hovedeffektene CNS-hemming, antikolinerge effekter og perifere hematologiske forstyrrelser. Toleranse overfor CNS-hemming ble utviklet. Vekstparametre ble redusert ved høye doser. Reversible effekter forenlige med forhøyet prolaktin hos rotter, omfattet redusert ovarie- og uterusvekt og morfologiske forandringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet:

Påvirkning av hematologiske parametre ble funnet hos alle artene, inkludert doseavhengig reduksjon av sirkulerende leukocytter hos mus og ikke-spesifikk reduksjon av sirkulerende leukocytter hos rotter. Det ble imidlertid ikke funnet tegn på benmargscytotoksisitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder, behandlet med 8 eller 10 mg/kg/døgn (total olanzapineksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som får en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduksjonstoksisitet

Olanzapin viste ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket paringsevnen hos hannrotter. Brunstperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose), og reproduksjonsparametre ble påvirket hos rotter som fikk 3 mg/kg (9 ganger maksimal human dose). Hos avkom av rotter som hadde fått olanzapin, ble det sett forsinkelser i fosterutviklingen og forbigående nedsatt aktivitetsnivå hos avkommet.

Mutagenitet

Olanzapin var ikke mutagent eller klastogent i en rekke standardtester som omfattet bakterielle mutasjonstester og *in vitro* og *in vivo* tester på pattedyr.

Karsinogenitet

På grunnlag av resultater fra studier med mus og rotter ble det konkludert at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose
Aspartam
Kalsiumsilikat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zalasta smeltetabletter er tilgjengelige i esker med 14, 28, 35, 56 eller 70 tabletter i blistere (Al/OPA/Al/PVC).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Zalasta 5 mg smeltetabletter
EU/1/07/415/032-036

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

Zalasta 10 mg smeltetabletter
EU/1/07/415/042-046

Zalasta 15 mg smeltetabletter
EU/1/07/415/047-051

Zalasta 20 mg smeltetabletter
EU/1/07/415/052-056

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 september 2007

Dato for siste fornyelse: 26 juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 2,5 mg tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zalasta 2,5 mg tabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

14 tabletter
28 tabletter
35 tabletter
56 tabletter
70 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Zalasta 2,5 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 2,5 mg tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 2,5 mg tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 5 mg tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zalasta 5 mg tabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

14 tabletter
28 tabletter
35 tabletter
56 tabletter
70 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 5 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 5 mg tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 5 mg tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 7,5 mg tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zalasta 7,5 mg tabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 7,5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

14 tabletter
28 tabletter
35 tabletter
56 tabletter
70 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 7,5 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 7,5 mg tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 7,5 mg tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 10 mg tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zalasta 10 mg tabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

7 tabletter
14 tabletter
28 tabletter
35 tabletter
56 tabletter
70 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 10 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 10 mg tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 10 mg tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 15 mg tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zalasta 15 mg tabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

14 tabletter
28 tabletter
35 tabletter
56 tabletter
70 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 15 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 15 mg tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 15 mg tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 20 mg tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zalasta 20 mg tabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

14 tabletter
28 tabletter
35 tabletter
56 tabletter
70 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 20 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 20 mg tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 20 mg tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 5 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 5 mg smeltetabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

smeltetablett

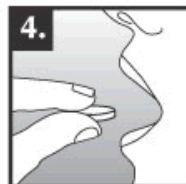
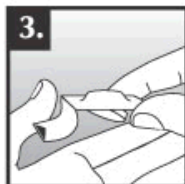
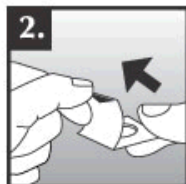
14 smeltetabletter
28 smeltetabletter
35 smeltetabletter
56 smeltetabletter
70 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

Hånder ikke tablettene med våte hender da tablettene kan gå i stykker.

1. Hold blisterpakningen i kantene og riv av en enhet langs perforeringen.
2. Løft folien ved merket og dra den forsiktig av.
3. Tøm tablett ut.
4. Legg tablett på tungen umiddelbart etter å ha tatt den ut av blisterpakningen.



Svelg tablett med eller uten vann.

Du kan også legge tablett i et fullt glass eller en kopp med vann og drikke det med en gang.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 5 mg smeltetabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 5 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 5 mg smeltetabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

1. Bøy og riv av
2. Dra av

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 7,5 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 7,5 mg smeltetabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 7,5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

smeltetablett

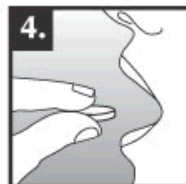
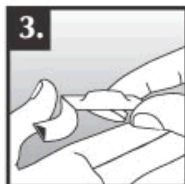
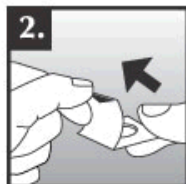
14 smeltetabletter
28 smeltetabletter
35 smeltetabletter
56 smeltetabletter
70 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

Hånder ikke tablettene med våte hender da tablettene kan gå i stykker.

1. Hold blisterpakningen i kantene og riv av en enhet langs perforeringen.
2. Løft folien ved merket og dra den forsiktig av.
3. Tøm tablett ut.
4. Legg tablett på tungen umiddelbart etter å ha tatt den ut av blisterpakningen.



Svelg tablett med eller uten vann.

Du kan også legge tablett i et fullt glass eller en kopp med vann og drikke det med en gang.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 7,5 mg smeltetabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 7,5 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 7,5 mg smeltetabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

1. Bøy og riv av
2. Dra av

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 10 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 10 mg smeltetabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 10 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

smeltetablett

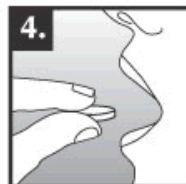
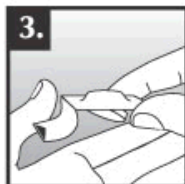
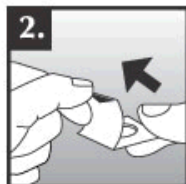
14 smeltetabletter
28 smeltetabletter
35 smeltetabletter
56 smeltetabletter
70 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

Håndter ikke tablettene med våte hender da tablettene kan gå i stykker.

1. Hold blisterpakningen i kantene og riv av en enhet langs perforeringen.
2. Løft folien ved merket og dra den forsiktig av.
3. Tøm tablett ut.
4. Legg tablett på tungen umiddelbart etter å ha tatt den ut av blisterpakningen.



Svelg tablett med eller uten vann.

Du kan også legge tablett i et fullt glass eller en kopp med vann og drikke det med en gang.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 10 mg smeltetabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 10 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 10 mg smeltetabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

1. Bøy og riv av
2. Dra av

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 15 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 15 mg smeltetabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 15 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

smeltetablett

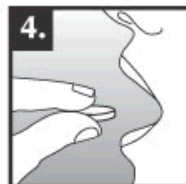
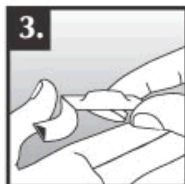
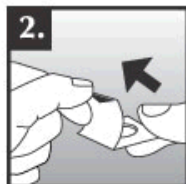
14 smeltetabletter
28 smeltetabletter
35 smeltetabletter
56 smeltetabletter
70 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

Hånder ikke tablettene med våte hender da tablettene kan gå i stykker.

1. Hold blisterpakningen i kantene og riv av en enhet langs perforeringen.
2. Løft folien ved merket og dra den forsiktig av.
3. Tøm tablett ut.
4. Legg tablett på tungen umiddelbart etter å ha tatt den ut av blisterpakningen.



Svelg tablett med eller uten vann.

Du kan også legge tablett i et fullt glass eller en kopp med vann og drikke det med en gang.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 15 mg smeltetabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 15 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 15 mg smeltetabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

1. Bøy og riv av
2. Dra av

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE /Boks Zalasta 20 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 20 mg smeltetabletter
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 20 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

smeltetablett

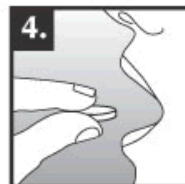
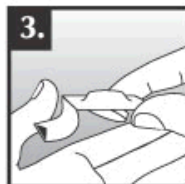
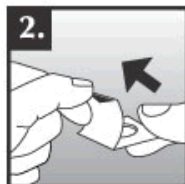
14 smeltetabletter
28 smeltetabletter
35 smeltetabletter
56 smeltetabletter
70 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

Hånder ikke tablettene med våte hender da tablettene kan gå i stykker.

1. Hold blisterpakningen i kantene og riv av en enhet langs perforeringen.
2. Løft folien ved merket og dra den forsiktig av.
3. Tøm tablett ut.
4. Legg tablett på tungen umiddelbart etter å ha tatt den ut av blisterpakningen.



Svelg tablett med eller uten vann.

Du kan også legge tablett i et fullt glass eller en kopp med vann og drikke det med en gang.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zalasta 20 mg smeltetabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister Zalasta 20 mg smeltetabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalasta 20 mg smeltetabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

1. Bøy og riv av
2. Dra av

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

olanzapin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zalasta er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zalasta
3. Hvordan du bruker Zalasta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zalasta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zalasta er, og hva det brukes mot

Zalasta inneholder den aktive substansen olanzapin. Zalasta tilhører en gruppe legemidler som kalles antipsykotika og som brukes til å behandle følgende tilstander:

- Schizofreni, en sykdom med symptomer som at man hører, ser eller føler ting som ikke eksisterer, vrangforestillinger, ualminnelig mistenksomhet og tilbaketrukkethet. Personer med denne sykdommen kan også føle seg deprimerede, engstelige eller anspente.
- Moderate til alvorlige maniske episoder, en tilstand med symptomer på opphisselse og oppstemthet.

Zalasta er vist å forebygge at disse symptomene kommer tilbake hos pasienter med bipolar lidelse som har hatt effekt av olanzapin i maniske perioder.

2. Hva du må vite før du bruker Zalasta

Bruk ikke Zalasta

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor olanzapin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). En allergisk reaksjon kan merkes som utslett, kløe, hovent ansikt, hovne lepper eller kortpustethet. Informer legen dersom du får dette.
- Hvis du tidligere har fått vite at du har øyeproblemer som visse typer glaukom (forhøyet trykk i øyet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Zalasta.

- Bruk av Zalasta hos eldre pasienter med demens anbefales ikke ettersom det kan ha alvorlige bivirkninger.

- Legemidler av denne typen kan gi uvanlige bevegelser, hovedsakelig i ansikt eller tunge. Informer legen dersom du får dette etter å ha tatt Zalasta.
- I svært sjeldne tilfeller kan legemidler av denne typen gi en kombinasjon av feber, raskere åndedrett, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet. Informer legen omgående dersom du får dette.
- Vektøkning er sett hos pasienter som tar Zalasta. Vekt bør kontrolleres regelmessig i samarbeid med legen din. Vurder henvisning til en ernæringsfysiolog eller hjelp med en diett plan om nødvendig.
- Høye blodsukkerverdier og høye verdier av fettstoffer i blodet (triglyserider og kolesterol) er sett hos pasienter som tar Zalasta. Legen din bør ta blodprøver for å kontrollere blodsukkeret og nivået av visse fettstoffer før du starter med Zalasta og regelmessig under behandlingen.
- Fortell legen din det dersom du eller noen i familien din har hatt blodpropp ettersom legemidler som dette har vært forbundet med blodproppdannelse.

Informér legen så raskt som mulig dersom du har noen av følgende sykdommer:

- Slag eller lite drypp (midlertidige symptomer på slag).
- Parkinsons sykdom
- Prostataproblemer
- Tilstoppet tarm (paralytisk ileus)
- Lever- eller nyresykdom
- Blodsykdommer
- Hjertesykdom
- Diabetes
- Kramper
- Hvis du vet at du kan ha saltmangel som følge av langvarig, alvorlig diaré og oppkast (hatt omgangssyke) eller bruk av diuretika (vanndrivende tabletter).

Hvis du har demens, bør du eller dine pårørende/pleiere fortelle legen om du noen gang har hatt et slag eller et "drypp".

Dersom du er over 65 år kan legen sjekke blodtrykket ditt rutinemessig.

Barn og ungdom

Zalasta er ikke beregnet til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og Zalasta

Du skal kun bruke andre legemidler mens du bruker Zalasta dersom legen din sier at det er i orden.. Du kan komme til å føle deg søvnig dersom du tar Zalasta samtidig med legemidler mot depresjon eller legemidler som anvendes til behandling av angst eller søvnløshet (beroligende legemidler).

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen, spesielt dersom du bruker:

- legemidler mot Parkinsons sykdom.
- karbamazepin (et antiepileptikum og stemningsstabilisator), fluvoksamin (mot depresjon) eller ciprofloksacin (et antibiotikum), fordi det da kan være nødvendig å endre din dose av Zalasta.

Zalasta sammen med alkohol

Ikke drikk alkohol når du tar Zalasta, da Zalasta og alkohol sammen kan gjøre deg døs.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke bruke dette legemidlet mens du ammer, ettersom små mengder Zalasta kan gå over i morsmelk.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt Zalasta i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet,

agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kanskje kontakte legen din.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er fare for at du kan føle deg døsig når du tar Zalasta. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom dette skjer. Informer legen.

Zalasta inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Zalasta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen forteller deg hvor mange Zalasta tabletter du skal ta og hvor lenge du skal fortsette å ta dem. Døgndosen av Zalasta er 5 mg og 20 mg. Rådfør deg med legen dersom symptomene kommer tilbake. Du må ikke slutte å ta Zalasta hvis ikke legen har sagt du skal gjøre det.

Du skal ta Zalasta tablettene en gang daglig etter legens anvisning. Forsøk å ta tablettene til samme tid hver dag. Det spiller ingen rolle om du tar dem med eller uten mat. Du skal svelge tablettene hele med vann.

Dersom du tar for mye av Zalasta

Pasienter som har tatt mer Zalasta enn de skulle har merket følgende symptomer: raske hjerteslag, opprørthet/aggressivitet, problemer med å snakke, uvanlige bevegelser (spesielt i ansikt og tunge) og redusert bevissthetsnivå. Andre symptomer kan være: Akutt forvirring, krampeanfoll (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, hurtigere pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet, sakte pust, innånding, høyt blodtrykk eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme. Kontakt lege eller sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene nevnt ovenfor. Vis legen tablettpakningen din.

Dersom du har glemt å ta Zalasta

Ta tablettene så snart du husker det. Du skal ikke ta to doser på én dag.

Dersom du avbryter behandling med Zalasta

Du skal ikke slutte å ta tablettene selv om du føler deg bedre. Det er viktig at du fortsetter å ta Zalasta så lenge legen din ber deg om det.

Dersom du plutselig avbryter behandling med Zalasta, kan du få symptomer som svetting, søvnvansker, skjelving, angst, kvalme og oppkast. Legen din kan foreslå at du reduserer dosen gradvis før du avslutter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din umiddelbart dersom du har:

- Uvanlig bevegelser (en vanlig bivirkning som kan berøre opptil 1 av 10 personer) hovedsakelig i ansikt eller tunge.
- Blodpropp i venene (en mindre vanlig bivirkning som kan berøre opptil 1 av 100 personer) spesielt i bena (symptomene omfatter hevelse, smerter og rødhet i benet), som kan transporteres

i blodårene til lungene og gi brystsmerte og problemer med å puste. Dersom du merker noen av disse symptomene, ta umiddelbart kontakt med lege.

- en kombinasjon av feber, hurtig pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet (forekomst av denne bivirkningen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) omfatter vektøkning, søvnighet og økning av prolaktinnhold i blodet. Noen mennesker kan føle seg svimle eller besvime (med lav hjerterytme) i starten av behandlingen, spesielt når de reiser seg fra liggende eller sittende stilling. Dette vil som regel gå over av seg selv, men om det ikke forsvinner, skal du snakke med legen din.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) omfatter nivåendringer av enkelte blodceller, sirkulerende fettstoffer og tidlig i behandlingen midlertidig økning i leverenzymmer, forhøyet blodsukker og urinsukker, økning i nivåer av urinsyre og kreatinkinase i blodet, øket sultfølelse, svimmelhet, rastløshet, skjelving, uvanlige bevegelser (dyskinesier), forstoppelse, tørrhet i munnen, utslett, følelse av svakhet, ekstrem tretthet, vannansamling som fører til hevelse i hender, ankler eller føtter, feber, leddsmerter og seksualproblemer som nedsatt sexlyst hos menn og kvinner eller ereksjonsproblemer hos menn.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) omfatter overfølsomhet (f.eks hevelse i munn og hals, kløe og utslett), diabetes eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma, kramper, vanligvis i tilfeller med tidligere krampeanfall (epilepsi), muskelstivhet eller rykninger (inkludert øyebevegelser), rastløse bein, problemer med å snakke, stamming, langsom hjerterytme, følsomhet for sollys, neseblødning, oppblåst mage, sikling, hukommelsestap eller glemsomhet, urinlekkasje, vannlatingsproblemer, hårtap, fravær eller mindre menstruasjonsperioder og endringer i brystene hos menn eller kvinner slik som unormal produksjon av brystmelk eller unormal vekst.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer) omfatter, senket normal kroppstemperatur, unormal hjerterytme, plutselig, uforklarlig død, betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker alvorlig magesmerte, feber og sykdom, leverlidelse som viser seg som gulfarging av huden og de hvite deler av øyet, muskellidelse i form av uforklarlig verking og smerte, forlenget og/eller smertefull ereksjon.

Enkelte pasienter har opplevd alvorlige hudreaksjoner og forandringer i blodbildet, et syndrom som kalles for DRESS. DRESS innledes av influensa-liknende symptomer med et utslett i ansiktet og så til et mer omfattende utslett, høy kroppstemperatur, forstørrede lymfeknuter, økte leverenzymnivåer sett i blodprøver og en økning av en type hvite blodceller (eosinofili).

Eldre pasienter med demens kan få slag, lungebetennelse, urinlekkasje, falle, ekstrem tretthet, synshallusinasjoner, økt kroppstemperatur, rød hud og vansker med å gå når de tar olanzapin. Enkelte dødsfall er rapportert i denne pasientgruppen.

Hos pasienter med Parkinsons sykdom kan Zalasta forverre symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zalasta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zalasta

- Virkestoff er olanzapin. Hver tablett inneholder 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg eller 20 mg olanzapin.
- Hjelpesoffer er laktosemonohydrat, cellulosepulver, pregelatinisert maisstivelse, maisstivelse, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat.
Se avsnitt "Zalasta inneholder laktose".

Hvordan Zalasta ser ut og innholdet i pakningen

Zalasta 2,5 mg tabletter er: runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker.

Zalasta 5 mg tabletter er: runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen 5.

Zalasta 7,5 mg tabletter er: runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen 7.5.

Zalasta 10 mg tabletter er: runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen 10.

Zalasta 15 mg tabletter er: runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen 15.

Zalasta 20 mg tabletter er: runde, lett bikonvekse, svakt gule tabletter eventuelt med individuelle gule flekker og inskripsjonen 20.

Zalasta 2,5 mg tabletter er tilgjengelige i esker med 14, 28, 35, 56, 70 og 98 tabletter i blistere.

Zalasta 5 mg tabletter er tilgjengelige i esker med 14, 28, 35, 56, 70 og 98 tabletter i blistere.

Zalasta 7,5 mg tabletter er tilgjengelige i esker med 14, 28, 35, 56 og 70 tabletter i blistere.

Zalasta 10 mg tabletter er tilgjengelige i esker med 7, 14, 28, 35, 56, 70 og 98 tabletter i blistere.

Zalasta 15 mg tabletter er tilgjengelige i esker med 14, 28, 35, 56 og 70 tabletter i blistere.

Zalasta 20 mg tabletter er tilgjengelige i esker med 14, 28, 35, 56 og 70 tabletter i blistere .

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zalasta 5 mg smeltetabletter
Zalasta 7,5 mg smeltetabletter
Zalasta 10 mg smeltetabletter
Zalasta 15 mg smeltetabletter
Zalasta 20 mg smeltetabletter

olanzapin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zalasta er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zalasta
3. Hvordan du bruker Zalasta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zalasta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zalasta er, og hva det brukes mot

Zalasta inneholder den aktive substansen olanzapin. Zalasta tilhører en gruppe legemidler som kalles antipsykotika og som brukes til å behandle følgende tilstander:

- Schizofreni, en sykdom med symptomer som at man hører, ser eller føler ting som ikke eksisterer, vrangforestillinger, ualminnelig mistenksomhet og tilbaketrukkethet. Personer med denne sykdommen kan også føle seg deprimerede, engstelige eller anspente.
- Moderate til alvorlige maniske episoder, en tilstand med symptomer på opphisselse og oppstemthet.

Zalasta er vist å forebygge at disse symptomene kommer tilbake hos pasienter med bipolar lidelse som har hatt effekt av olanzapin i maniske perioder.

2. Hva du må vite før du bruker Zalasta

Bruk ikke Zalasta

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor olanzapin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). En allergisk reaksjon kan merkes som utslett, kløe, hovent ansikt, hovne lepper eller kortpustethet. Informer legen dersom du får dette.
- Hvis du tidligere har fått vite at du har øyeproblemer som visse typer glaukom (forhøyet trykk i øyet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Zalasta.

- Bruk av Zalasta hos eldre pasienter med demens anbefales ikke ettersom det kan ha alvorlige bivirkninger.

- Legemidler av denne typen kan gi uvanlige bevegelser, hovedsakelig i ansikt eller tunge. Informer legen dersom du får dette etter å ha tatt Zalasta.
- I svært sjeldne tilfeller kan legemidler av denne typen gi en kombinasjon av feber, raskere åndedrett, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet. Informer legen omgående dersom du får dette.
- Vektøkning er sett hos pasienter som tar Zalasta. Vekt bør kontrolleres regelmessig i samarbeid med legen din. Vurder henvisning til en ernæringsfysiolog eller hjelp med en diett plan om nødvendig.
- Høye blodsukkerverdier og høye verdier av fettstoffer i blodet (triglyserider og kolesterol) er sett hos pasienter som tar Zalasta. Legen din bør ta blodprøver for å kontrollere blodsukkeret og nivået av visse fettstoffer før du starter med Zalasta og regelmessig under behandlingen.
- Fortell legen din det dersom du eller noen i familien din har hatt blodpropp ettersom legemidler som dette har vært forbundet med blodproppdannelse.

Informér legen så raskt som mulig dersom du har noen av følgende sykdommer:

- Slag eller lite drypp (midlertidige symptomer på slag).
- Parkinsons sykdom
- Prostataproblemer
- Tilstoppet tarm (paralytisk ileus)
- Lever- eller nyresykdom
- Blodsykdommer
- Hjertesykdom
- Diabetes
- Kramper
- Hvis du vet at du kan ha saltmangel som følge av langvarig, alvorlig diaré og oppkast (hatt omgangssyke) eller bruk av diuretika (vanndrivende tabletter).

Hvis du har demens, bør du eller dine pårørende/pleiere fortelle legen om du noen gang har hatt et slag eller et “drypp”.

Dersom du er over 65 år kan legen sjekke blodtrykket ditt rutinemessig.

Barn og ungdom

Zalasta er ikke beregnet til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og Zalasta

Du skal kun bruke andre legemidler mens du bruker Zalasta dersom legen din sier at det er i orden.. Du kan komme til å føle deg søvnig dersom du tar Zalasta samtidig med legemidler mot depresjon eller legemidler som anvendes til behandling av angst eller søvnløshet (beroligende legemidler).

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen, spesielt dersom du bruker:

- legemidler mot Parkinsons sykdom.
- karbamazepin (et antiepileptikum og stemningsstabilisator), fluvoksamin (mot depresjon) eller ciprofloksacin (et antibiotikum), fordi det da kan være nødvendig å endre din dose av Zalasta.

Zalasta sammen med alkohol

Ikke drikk alkohol når du tar Zalasta, da Zalasta og alkohol sammen kan gjøre deg døs.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke bruke dette legemidlet mens du ammer, ettersom små mengder Zalasta kan gå over i morsmelk.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt Zalasta i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet,

agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kanskje kontakte legen din.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er fare for at du kan føle deg døsig når du tar Zalasta. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom dette skjer. Informer legen.

Zalasta inneholder aspartam

Dette legemidlet inneholder 0,50 mg aspartam i hver 5 mg smeltetablett.

Dette legemidlet inneholder 0,75 mg aspartam i hver 7,5 mg smeltetablett.

Dette legemidlet inneholder 1,00 mg aspartam i hver 10 mg smeltetablett.

Dette legemidlet inneholder 1,50 mg aspartam i hver 15 mg smeltetablett.

Dette legemidlet inneholder 2,00 mg aspartam i hver 20 mg smeltetablett.

Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har fenylketonuri (PKU), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hoper seg opp.

3. Hvordan du bruker Zalasta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

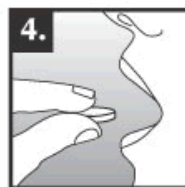
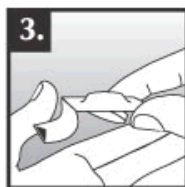
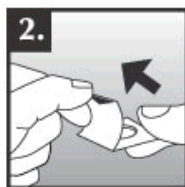
Legen forteller deg hvor mange Zalasta tabletter du skal ta og hvor lenge du skal fortsette å ta dem. Døgndosen av Zalasta er 5 mg og 20 mg. Rådfør deg med legen dersom symptomene kommer tilbake. Du må ikke slutte å ta Zalasta hvis ikke legen har sagt du skal gjøre det.

Du skal ta Zalasta tablettene en gang daglig etter legens anvisning. Forsøk å ta tablettene til samme tid hver dag. Det spiller ingen rolle om du tar dem med eller uten mat.

Hvordan du bruker Zalasta

Zalasta tabletter knuses lett, så du må håndtere tablettene forsiktig. Du må ikke håndtere tablettene med våte hender da de kan løses opp. For å ta en tablett ut av pakningen:

1. Hold blisterbrettet i kantene og løsne én blisterenhet fra resten av brettet ved å rive forsiktig langs perforeringen rundt den.
2. Dra opp kanten av folien og riv folien helt av.
3. Tøm tablett ut i hånden din.
4. Legg tablett på tungen med en gang den er tatt ut av pakningen.



Tabletten begynner å løses opp i munnen i løpet av sekunder og kan deretter svelges med eller uten vann. Munnen din må være tom når du legger tablett på tungen.

Du kan også legge tablett i et fullt glass eller en kopp med vann. Drikk det med en gang.

Dersom du tar for mye av Zalasta

Pasienter som har tatt mer Zalasta enn de skulle, har merket følgende symptomer: raske hjerteslag, opprørhet/aggressivitet, problemer med å snakke, uvanlige bevegelser (spesielt i ansikt og tunge) og

redusert bevissthetsnivå. Andre symptomer kan være: Akutt forvirring, krampeanfall (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, hurtigere pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet, sakte pust, innånding, høyt blodtrykk eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme. Kontakt lege eller sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene nevnt ovenfor. Vis legen tablettpakningen din.

Dersom du har glemt å ta Zalasta

Ta tablettene så snart du husker det. Du skal ikke ta to doser på én dag.

Dersom du avbryter behandling med Zalasta

Du skal ikke slutte å ta tablettene selv om du føler deg bedre. Det er viktig at du fortsetter å ta Zalasta så lenge legen din ber deg om det.

Dersom du plutselig avbryter behandling med Zalasta, kan du få symptomer som svetting, søvnvansker, skjelving, angst, kvalme og oppkast. Legen din kan foreslå at du reduserer dosen gradvis før du avslutter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dett legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din umiddelbart dersom du har:

- uvanlig bevegelser (en vanlig bivirkninger som kan berøre opptil 1 av 10 personer) hovedsakelig i ansikt eller tunge.
- blodpropp i venene (en mindre vanlig bivirkning som kan berøre opptil 1 av 100 personer) spesielt i bena (symptomene omfatter hevelse, smerter og rødhet i benet), som kan transporteres i blodårene til lungene og gi brystsmerte og problemer med å puste. Dersom du merker noen av disse symptomene, ta umiddelbart kontakt med lege.
- en kombinasjon av feber, hurtig pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet (forekomst av denne bivirkningen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) omfatter vektøkning, søvnighet og økning av prolaktinninnhold i blodet. Noen mennesker kan føle seg svimle eller besvime (med lav hjerterytme) i starten av behandlingen, spesielt når de reiser seg fra liggende eller sittende stilling. Dette vil som regel gå over av seg selv, men om det ikke forsvinner, skal du snakke med legen din.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) omfatter nivåendringer av enkelte blodceller, sirkulerende fettstoffer og tidlig i behandlingen midlertidig økning i leverenzymmer, forhøyet blodsukker og urinsukker, økning i nivåer av urinsyre og kreatinkinase i blodet, øket sultfølelse, svimmelhet, rastløshet, skjelving, uvanlige bevegelser (dyskinesier), forstoppelse, tørrhet i munnen, utslett, følelse av svakhet, ekstrem tretthet, vannansamling som fører til hevelse i hender, anklær eller føtter, feber, leddsmarter og seksualproblemer som nedsatt sexlyst hos menn og kvinner eller ereksjonsproblemer hos menn.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) omfatter overfølsomhet (f.eks hevelse i munn og hals, kløe og utslett), diabetes eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma, kramper, vanligvis i tilfeller med tidligere krampeanfall (epilepsi), muskelstivhet eller rykninger (inkludert øyebevegelser), rastløse bein, problemer med å snakke, stamming, langsom hjerterytme, følsomhet for sollys, neseblødning, oppblåst mage, sikling, hukommelsestap eller glemsomhet, urinlekkasje, vannlatingsproblemer, hårtap, fravær eller mindre menstruasjonsperioder og endringer i brystene hos menn eller kvinner slik som unormal produksjon av brystmelk eller unormal vekst.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer) omfatter, senket normal kroppstemperatur, unormal hjerterytme, plutselig, uforklarlig død, betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker alvorlig magesmerte, feber og sykdom, leverlidelse som viser seg som gulfarging av huden og de hvite deler av øyet, muskellidelse i form av uforklarlig verking og smerte, forlenget og/eller smertefull ereksjon.

Enkelte pasienter har opplevd alvorlige hudreaksjoner og forandringer i blodbildet, et syndrom som kalles for DRESS. DRESS innledes av influensa-liknende symptomer med et utslett i ansiktet og så til et mer omfattende utslett, høy kroppstemperatur, forstørrede lymfeknuter, økte leverenzymnivåer sett i blodprøver og en økning av en type hvite blodceller (eosinofili).

Eldre pasienter med demens kan få slag, lungebetennelse, urinlekkasje, falle, ekstrem tretthet, synshallusinasjoner, økt kroppstemperatur, rød hud og vansker med å gå når de tar olanzapin. Enkelte dødsfall er rapportert i denne pasientgruppen.

Hos pasienter med Parkinsons sykdom kan Zalasta forverre symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zalasta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zalasta

- Virkestoff er olanzapin. Hver smeltetablett inneholder 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg eller 20 mg olanzapin.
- Hjelpesoffer er mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, aspartam, kalsiumsilikat, magnesiumstearat.
Se avsnitt "Zalasta inneholder aspartam".

Hvordan Zalasta ser ut og innholdet i pakningen

Zalasta 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg smeltetabletter er runde, lett bikonvekse, gule, marmorerte tabletter eventuelt med individuelle flekker.

Zalasta 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg smeltetabletter er tilgjengelige i esker med 14, 28, 35, 56 og 70 tabletter i blistere.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.