

Rezumatul caracteristicilor produsului

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olanzapină Teva 15 mg comprimate orodispersabile

Olanzapină Teva 20 mg comprimate orodispersabile

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### **15 mg**

Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 15 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat orodispersabil conține aspartam (E951) 8,4 mg.

#### **20 mg**

Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 20 mg

#### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat orodispersabil conține aspartam (E951) 11,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil

#### **Olanzapină Teva 15 mg**

Comprimat orodispersabil rotund, biconvex, de culoare galbenă, cu diametrul de 9 mm și marcat cu "O2" pe o față; comprimat cu dispersare rapidă, pentru introducere în cavitatea bucală sau alternativ pentru dispersare în apă sau într-o altă băutură adecvată, în vederea administrării.

#### **Olanzapină Teva 20 mg**

Comprimat orodispersabil rotund, biconvex, de culoare galbenă, cu diametrul de 10 mm și marcat cu "O3" pe o față; comprimat cu dispersare rapidă, pentru introducere în cavitatea bucală sau alternativ pentru dispersare în apă sau într-o altă băutură adecvată, în vederea administrării.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată în tratamentul schizofreniei.

Olanzapina este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul tratamentului de întreținere la pacienții care au răspuns la tratamentul inițial.

Olanzapina este indicată în tratamentul episodului maniacal moderat până la sever.

Olanzapina este indicată pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare afectivă bipolară, al căror episod maniacal a răspuns la tratamentul cu olanzapină (vezi pct. 5.1).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### **Doze**

#### Adulți

##### *Schizofrenie*

Doza inițială recomandată de olanzapină este de 10 mg pe zi.

##### *Episod maniacal*

Doza inițială este de 15 mg, ca doză zilnică unică în monoterapie sau 10 mg pe zi în tratamentul combinat (vezi pct. 5.1).

##### *Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară*

Doza inițială recomandată este de 10 mg pe zi. Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episodului maniacal, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză. Tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor, dacă este necesar) dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, împreună cu medicație suplimentară, pentru tratamentul simptomelor de dispoziție, în funcție de starea clinică.

În timpul tratamentului schizofreniei, episodului maniacal și prevenirii recurențelor din tulburarea bipolară, doza zilnică poate fi ulterior ajustată, în funcție de starea clinică individuală, în intervalul de doze de 5 mg-20 mg pe zi. O creștere până la o doză mai mare decât doza inițială recomandată este indicată numai după o reevaluare clinică adecvată și nu trebuie realizată, în general, la intervale mai mici de 24 ore.

Olanzapina se poate administra independent de orarul meselor, deoarece absorbția nu este influențată de alimente. La întreruperea tratamentului cu olanzapină, trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei.

Olanzapina se poate administra indiferent de orarul meselor, deoarece absorbția nu este afectată de alimente.

La întreruperea tratamentului cu olanzapină trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei.

Comprimatul orodispersabil de olanzapină este bioechivalent cu comprimatele filmate de olanzapină, având viteză și grad de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile au aceleași concentrații și aceeași frecvență de administrare ca și comprimatele filmate de olanzapină. Comprimatele orodispersabile de olanzapină pot fi utilizate ca alternativă la comprimatele filmate de olanzapină.

Grupe speciale de pacienți

#### Vârșnici

Nu este indicată administrarea de rutină a unei doze inițiale mai mici (5 mg pe zi), dar aceasta trebuie luată în considerare la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

#### Insuficiență renală și/sau hepatică

La acești pacienți trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (5 mg). În caz de insuficiență hepatică moderată (ciroză, clasa Child-Pugh A sau B), doza inițială trebuie să fie de 5 mg și poate fi crescută numai cu prudență.

#### Fumători

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dintre administrarea dozelor să fie modificate de rutină la nefumători, comparativ cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizare clinică și dacă este cazul, creșterea dozei de olanzapină (vezi punctul 4.5).

În cazul în care este prezent mai mult de un singur factor care ar putea determina metabolizarea mai lentă a medicamentului (sex feminin, vârstă înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare posibilitatea scăderii dozei inițiale. Când este indicată, creșterea dozei trebuie făcută cu prudență la acești pacienți.

În cazul în care sunt considerate necesare creșteri ale dozei cu câte 2,5 mg, trebuie utilizate alte forme farmaceutice de olanzapină.

(Vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### Copii și adolescenți

Olanzapina nu este recomandată pentru utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. În studiile clinice de scurtă durată, la pacienții adolescenți s-a raportat o magnitudine mai mare a creșterii în greutate, a modificărilor profilului lipidic și concentrațiilor plasmatice ale prolactinei, comparativ cu studiile efectuate la pacienții adulți (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

### **Mod de administrare**

Comprimatul orodispersabil trebuie introdus în cavitatea bucală, unde se dispersează rapid în salivă, astfel încât poate fi înghițit cu ușurință. Îndepărtarea intactă din gură a unui comprimat orodispersabil este dificilă. Deoarece comprimatul orodispersabil este fragil, el trebuie administrat imediat după scoaterea din blister. Alternativ, imediat înainte de administrare, comprimatul poate fi dispersat într-un pahar plin cu apă sau cu o altă băutură potrivită (suc de portocale, suc de mere sau lapte).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Pacienți cu risc cunoscut de glaucom cu unghi închis.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În timpul tratamentului antipsihotic, ameliorarea stării clinice a pacientului poate să necesite câteva zile, până la câteva săptămâni. Pe durata acestei perioade, pacienții trebuie atent monitorizați.

### Psihoză asociată demenței și/sau alte tulburări de comportament

Olanzapina nu este recomandată pentru utilizare la pacienți cu psihoză asociată demenței și/sau tulburări de comportament asociate demenței, din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident vascular cerebral. În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni), la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani), cu psihoză și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a observat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența mai mare a deceselor nu a fost asociată cu doza de olanzapină administrată (doza medie zilnică 4,4 mg) sau cu durata tratamentului. Factorii de risc care pot predispuce acest grup de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta > 65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia, cu sau fără aspirație) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Totuși, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, independent de acești factori de risc.

În aceleași studii clinice s-au raportat evenimente adverse cerebrovasculare (EACV, de exemplu accident vascular cerebral, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu), inclusiv decese. S-a înregistrat o creștere de 3 ori a incidenței EACV la pacienții tratați cu olanzapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (1,3% , respectiv 0,4%). Toți pacienții tratați cu olanzapină și toți pacienții la care s-a administrat placebo, care au prezentat evenimente adverse cerebrovasculare aveau factori de risc preexistenți. Vârsta > 75 ani și demența de tip vascular/mixtă au fost identificați ca factori de risc pentru apariția EACV în asociere cu tratamentul cu olanzapină. În aceste studii clinice nu s-a stabilit eficacitatea olanzapinei.

### Boală Parkinson

În studiile clinice, agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor s-a raportat foarte frecvent și mai frecvent comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8) și olanzapina nu a fost mai eficace decât placebo în tratamentul simptomelor psihotice. În aceste studii clinice, inițial a fost necesar ca pacienții să fie stabili în cadrul terapiei cu cea mai mică doză eficace de medicamente anti-parkinsoniene (agonist dopaminergic) și să utilizeze aceleași medicamente anti-parkinsoniene, în aceleași doze pe toată durata studiului. Tratamentul cu olanzapină a fost inițiat cu o doză de 2,5 mg pe zi, care a fost crescută treptat până la maxim 15 mg pe zi, în funcție de decizia investigatorului.

### Sindrom neuroleptic malign (SNM)

SNM este o afecțiune care poate pune viața în pericol, asociat medicației antipsihotice. Cazuri rare raportate ca SNM au fost, de asemenea, asociate cu tratamentul cu olanzapină. Manifestările clinice ale SNM sunt febră cu valori mari, rigiditate musculară, alterare a statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații ale tensiunii arteriale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea concentrațiilor plasmatiche ale creatinfosfokinazei, mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. Dacă pacientul dezvoltă semne și simptome care indică SNM și prezintă febră mare inexplicabilă, fără alte manifestări clinice ale SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, incluzând olanzapina.

### Hiperglicemie și diabet zaharat

S-au raportat mai puțin frecvent hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat, asociate ocazional cu cetoacidoză sau comă, incluzând unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat creșterea inițială a greutatei corporale, care poate fi un factor predispozant. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu măsurarea glucozei din sânge la începutul tratamentului, după 12 săptămâni de tratament cu olanzapină și ulterior anual. Pacienții tratați cu oricare medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsia, poliuria, polifagia și starea de slăbiciune) și

pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați în mod regulat pentru depistarea deteriorării controlului glicemiei. Greutatea corporală trebuie monitorizată în mod regulat, de exemplu la începutul terapiei, după 4, 8 și 12 săptămâni de tratament cu olanzapină și ulterior la interval de 3 luni.

#### Modificări ale profilului lipidic

În studiile clinice controlate cu placebo, s-au observat modificări nedorite ale profilului lipidic la pacienții tratați cu olanzapină (vezi pct. 4.8). Modificările profilului lipidic trebuie abordate corespunzător din punct de vedere clinic, în special la pacienții cu dislipidemii și la pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor profilului lipidic. Pacienții tratați cu oricare medicament antipsihotic, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatice a lipidelor, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu la începutul terapiei, după 12 săptămâni de tratament cu olanzapină și ulterior la interval de 5 ani.

#### Activitate anticolinergică

Cu toate că olanzapina a demonstrat activitate anticolinergică in vitro, experiența din studiile clinice a evidențiat o frecvență mică a evenimentelor legate de această acțiune. Cu toate acestea, deoarece experiența clinică cu olanzapină la pacienții cu boli asociate este limitată, se recomandă prudență în prescrierea medicamentului la pacienții cu hipertrofie de prostată, ileus paralytic și afecțiuni înrudite.

#### Funcție hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice ALT și AST, în special la începutul tratamentului.

Este necesară prudență și monitorizare ulterioară la pacienții cu concentrații plasmatice mari ale ALT și/sau AST, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni preexistente asociate cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic.

În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme cu afectare hepatocelulară, forme cu coleastăz sau forme mixte), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

#### Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie, la pacienții cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinată de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu afecțiuni cu hipereozinofilie sau cu afecțiuni mieloproliferative.

Neutropenia a fost frecvent raportată atunci când olanzapina a fost utilizată concomitent cu valproat (vezi pct. 4.8).

#### Întreruperea tratamentului

În cazul în care administrarea olanzapinei se întrerupe brusc, s-au raportat rar ( $\geq 0,01\%$  și  $< 0,1\%$ ) simptome acute, cum sunt transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață sau vărsături.

#### Interval QT

În studiile clinice, prelungirea intervalului QTc semnificativă clinic (corecția tip Fridericia a intervalului QT [QTcF]  $\geq 500$  milisecunde [msec] oricând după momentul inițial, la pacienții cu valori inițiale ale QTcF  $< 500$  msec) a fost mai puțin frecventă (0,1% până la 1%) la pacienții tratați cu olanzapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, fără diferențe semnificative în ceea ce privește evenimentele cardiace asociate. Totuși, este necesară prudență atunci când olanzapina este prescrisă concomitent cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc, în special la pacienții

vârstnici, la pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie sau hipomagneziemie.

#### Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ( $\geq 0,1\%$  și  $< 1\%$ ). Nu s-a stabilit o relație cauzală între apariția tromboembolismului venos și tratamentul cu olanzapină. Cu toate acestea, deoarece pacienții cu schizofrenie prezintă adesea factori de risc pentru tromboembolism venos, toți factorii de risc de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

#### Activitate generală asupra SNC

Din cauza efectelor principale ale olanzapinei asupra SNC, este necesară prudență atunci când aceasta se administrează concomitent cu alte medicamente cu acțiune centrală și cu alcoolul etilic. Deoarece prezintă antagonism dopaminergic in vitro, olanzapina poate să antagonizeze efectele agoniștilor dopaminergici direcți și indirecti.

#### Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de convulsii sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant.

La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat mai puțin frecvent apariția convulsiilor. În majoritatea acestor cazuri s-au raportat antecedente de convulsii sau factori de risc pentru convulsii.

#### Diskinezie tardivă

În studiile comparative cu durată de un an sau mai puțin, olanzapina s-a asociat cu o incidență a diskineziei iatrogene semnificativ mai mică statistic. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient tratat cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Aceste simptome se pot accentua temporar sau chiar apar după întreruperea tratamentului.

#### Hipotensiune arterială ortostatică

În studiile clinice cu olanzapină, efectuate la pacienți vârstnici, s-a observat rar hipotensiune arterială ortostatică. Se recomandă măsurarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

#### Moarte subită de etiologie cardiacă

În raportările după punerea pe piață a olanzapinei, moartea subită de cauză cardiacă a fost raportată la pacienți tratați cu olanzapină. Într-un studiu clinic de cohortă, retrospectiv, observațional, riscul de moarte subită presupusă de cauză cardiacă la pacienți tratați cu olanzapină a fost de aproximativ două ori mai mare comparativ cu pacienții care nu utilizau antipsihotice. În studiu, acest risc la olanzapină a fost comparabil cu riscul la antipsihoticele atipice, incluse într-o analiză comună.

#### Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru utilizare în tratamentul copiilor și adolescenților. Studii efectuate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creșteri în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale prolactinei (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Aspartam (E951) Aspartamul este hidrolizat la nivelul tractului gastrointestinal. Unul dintre cei mai importanți produși ai hidrolizei este fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie (FCU).

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat numai la adulți.

##### Interacțiuni potențiale care influențează metabolizarea olanzapinei

Deoarece olanzapina este metabolizată de CYP1A2, substanțele care pot induce sau inhiba specific această izoenzimă pot modifica farmacocinetica olanzapinei.

##### Inducția CYP1A2

Metabolizarea olanzapinei poate să fie indusă de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate determina scăderea concentrațiilor plasmatiche ale olanzapinei.

S-a observat numai creșterea ușoară până la moderată a clearance-ului olanzapinei.

Consecințele clinice sunt, probabil, limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, se poate lua în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

##### Inhibarea CYP1A2

S-a evidențiat că fluvoxamina, un inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolizarea olanzapinei. Creșterea medie a  $C_{max}$  a olanzapinei după administrarea concomitentă de fluvoxamină a fost de 54% la femeile nefumătoare și de 77% la bărbații fumători. Creșterea medie a ASC a olanzapinei, a fost de 52%, respectiv 108%. La pacienții care utilizează concomitent fluvoxamină sau orice alți inhibitori ai CYP1A2, cum ar fi ciprofloxacina, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de olanzapină.

Trebuie avută în vedere scăderea dozei de olanzapină dacă se instituie un tratament concomitent cu un inhibitor al CYP1A2.

##### Reducerea biodisponibilității

Cărbunele activat reduce biodisponibilitatea olanzapinei după administrarea orală a acesteia cu 50 până la 60%, de aceea trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte sau după olanzapină.

S-a constatat că fluoxetina (un inhibitor al CYP2D6), dozele unice de antiacid (aluminu, magneziu) sau cimetidina nu influențează semnificativ farmacocinetica olanzapinei.

##### Potențialul olanzapinei de a influența efectele altor medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecți ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă in vitro principalele izoenzime ale CYP450 (de exemplu, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Ca urmare, nu este de așteptat nicio interacțiune specială, fapt verificat prin studiile in vivo, în care nu s-a constatat inhibarea metabolizării următoarelor substanțe active: antidepressive triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarină (CYP2C9), teofilină (CYP1A2) sau diazepam (CYP3A4 și 2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni atunci când a fost administrată în asociere cu litiu sau biperiden. Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor plasmatiche ale valproatului nu a indicat necesitatea ajustării dozei de valproat după introducerea administrării concomitente a olanzapinei.

##### Activitatea generală a SNC

Este necesară prudență la pacienții care consumă băuturi alcoolice sau sunt în tratament cu medicamente care pot determina deprimarea sistemului nervos central.

Utilizarea concomitentă a olanzapinei cu medicamente antiparkinsoniene la pacienții cu boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

##### Intervalul QTc

Este necesară prudență dacă olanzapina este administrată concomitent cu medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate la gravide. Pacientelor trebuie să li se recomande să-și anunțe medicul dacă rămân gravide sau dacă intenționează să rămână gravide în timpul tratamentului cu olanzapină. Totuși, deoarece experiența la om este limitată, olanzapina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial la făt.

Nou născuții care au fost expuși în trimestrul trei de sarcină la antipsihotice (inclusiv olanzapina), pot prezenta, imediat după naștere, reacții adverse extrapiramidale și/sau sevraj care pot varia ca severitate și durată. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau dificultăți în alimentare. Ca urmare, nou născuții trebuie monitorizați atent.

##### Alăptarea

Într-un studiu efectuat la femei sănătoase care alăptau, olanzapina s-a excretat în lapte. Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la starea de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină administrată la mamă (mg/kg).

Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului cu olanzapină.

##### Fertilitatea

Nu se cunosc efecte asupra fertilității (vezi punctul 5.3 pentru date preclinice).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece olanzapina poate produce somnolență și amețeli, pacienții trebuie avertizați în legătură cu folosirea utilajelor, inclusiv conducerea vehiculelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

##### *Adulți*

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (observate la  $\geq 1\%$  dintre pacienți) în studiile clinice, asociate cu utilizarea olanzapinei, au fost somnolență, creștere în greutate, eozinofilie, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glicozurie, creștere a apetitului alimentar, amețeli, acatizie, parkinsonism, leucopenie, neutropenie (vezi pct. 4.4), diskinezie, hipotensiune arterială ortostatică, efecte anticolinergice, creșteri tranzitorii asimptomatice ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.4), erupții cutanate tranzitorii, astenie, oboseală, febră cu valori mari, artralgie, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale fosfatazei alcaline, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale gama glutamiltransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale acidului uric, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale creatin fosfokinazei și edeme.

##### Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse și modificările investigațiilor de laborator observate în timpul studiilor



clinice, precum și în urma raportărilor spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența reacțiilor adverse prezentate este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
	Eozinofilie Leucopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Trombocitopenie <sup>11</sup>	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
		Hipersensibilitate <sup>11</sup>		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>				
Creștere în greutate <sup>1</sup>	Concentrații crescute ale colesterolului <sup>2,3</sup> Concentrații crescute ale glucozei <sup>4</sup> Concentrații crescute ale trigliceridelor <sup>2,5</sup> Glicozurie Apetit alimentar crescut	Apariția sau exacerbarea diabetului zaharat asociat ocazional cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) <sup>11</sup>	Hipotermie <sup>12</sup>	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>				
Somnolență	Amețeală Acatizie <sup>6</sup> Parkinsonism <sup>6</sup> Diskinezie <sup>6</sup>	Convulsii, unde în majoritatea cazurilor au fost raportate antecedente de convulsii sau factori de risc pentru apariția convulsiilor <sup>11</sup>  Distonie (incluzând crize oculogire) <sup>11</sup>	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) <sup>12</sup> Simptome determinate de întreruperea tratamentului <sup>7,12</sup>	

		Diskinezie tardivă <sup>11</sup>  Amnezie <sup>9</sup> Dizartrie Balbism <sup>11</sup> Sindromul picioarelor neliniștite <sup>11</sup>		
<b>Tulburări cardiace</b>				
		Bradicardie Prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Tulburări vasculare</b>				
Hipotensiune arterială ortostatică <sup>1</sup>		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct. 4.4)		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Tulburări gastrointestinale</b>				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii, incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală <sup>9</sup> Hipersecreție salivară	Pancreatită <sup>11</sup>	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale concentrațiilor serice ale transaminazelor hepatice (ALT,		Hepatită (incluzând forme cu afectare hepatocelulară, forme cu colestază sau forme	

	AST), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		mixte) <sup>11</sup>	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>				
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilizare Alopecie		Reacție indusă de medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale tesutului conjunctiv</b>				
	Artralgie <sup>9</sup>		Rabdomioliză <sup>11</sup>	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>				
		Incontinență urinară Retenție urinară Inițierea ezitantă a micțiunii <sup>11</sup>		
<b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>				
				Sindrom de sevraj la nou-născuți (vezi pct. 4.6)
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>				
	Disfuncții erectile la bărbați Scăderea libidoului la bărbați și femei	Amenoree Mărirea în volum a sânilor Galactoree la femei Ginecomastie/mărirea în volum a sânilor la bărbați	Priapism <sup>12</sup>	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Pirexie <sup>10</sup>			
<b>Investigații diagnostice</b>				

Concentrații plasmatice crescute ale prolactinei <sup>8</sup>	Creșterea concentrațiilor fosfatazei alcaline <sup>10</sup> Creșterea concentrațiilor creatin fosfokinazei <sup>11</sup>  Creșterea concentrațiilor gama glutamiltransferazei <sup>10</sup> Creșterea concentrațiilor acidului uric <sup>10</sup>	Creșterea concentrațiilor bilirubinei totale		

<sup>1</sup> Creșterea în greutate, semnificativă din punct de vedere clinic, a fost observată față de valorile inițiale ale tuturor categoriilor indicelui de masă corporală (IMC). După tratamentul de scurtă durată (durata mediană de 47 zile), creșterea în greutate  $\geq 7\%$  față de greutatea inițială a fost foarte frecventă (22,2%), creșterea în greutate  $\geq 15\%$  a fost frecventă (4,2%) și creșterea în greutate  $\geq 25\%$  a fost mai puțin frecventă (0,8%). O creștere în greutate cu  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  și  $\geq 25\%$  față de greutatea inițială a fost observată foarte frecvent (64,4%, 31,7% și, respectiv, 12,3%) la pacienții tratați pe termen lung (cel puțin 48 săptămâni).

<sup>2</sup>Creșterile medii ale concentrațiilor plasmatice ale lipidelor în condiții de repaus alimentar (colesterol total, colesterol LDL și trigliceride) au fost mai mari la pacienții care nu au prezentat modificări ale profilului lipidic la momentul inițial.

<sup>3</sup>Observate pentru concentrații plasmatice inițiale normale în condiții de repaus alimentar ( $< 5,17$  mmol/l) care au ajuns la valori crescute ( $\geq 6,2$  mmol/l). Modificările concentrațiilor plasmatice inițiale ale colesterolului total în condiții de repaus alimentar de la valori limită ( $\geq 5,17$  mmol/l -  $< 6,2$  mmol/l) la valori crescute ( $\geq 6,2$  mmol/l) au fost foarte frecvente.

<sup>4</sup>Observate pentru valori inițiale normale ale glicemiei în condiții de repaus alimentar ( $< 5,56$  mmol/l) care au ajuns la valori crescute ( $\geq 7$  mmol/l). Modificările glicemiei inițiale în condiții de repaus alimentar de la valori limită ( $\geq 5,56$  -  $> 7$  mmol/l) la valori crescute ( $\geq 7$  mmol/l) au fost foarte frecvente.

<sup>5</sup>Observată pentru concentrații plasmatice inițiale normale în condiții de repaus alimentar ( $< 1,69$  mmol/l), care au ajuns la concentrații crescute ( $\geq 2,26$  mmol/l). Modificările concentrațiilor plasmatice inițiale ale trigliceridelor în condiții de repaus alimentar de la valori limită ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) la valori crescute ( $\geq 2,26$  mmol/l) au fost foarte frecvente.

<sup>6</sup>În studiile clinice, incidența parkinsonismului și a distoniei la pacienții tratați cu olanzapină a fost mai mare numeric, dar nu a fost semnificativ statistic diferită față de placebo. Pacienții tratați cu olanzapină au prezentat o incidență mai mică a parkinsonismului, acatiziei și distoniei, comparativ cu pacienții tratați cu doze progresive de haloperidol. În absența unor informații detaliate privind antecedente individuale preexistente de tulburări motorii extrapiramidale acute și tardive, în prezent nu se poate concluziona că olanzapina produce mai rar diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

<sup>7</sup>Simptome acute, cum sunt transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață și vărsături au fost raportate atunci când tratamentul cu olanzapină a fost întrerupt brusc.

<sup>8</sup>În studiile clinice cu durata de până la 12 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină, cu valori normale ale prolactinei la momentul inițial. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost, în general, ușoare și au rămas sub de două ori limita superioară a valorilor normale.

<sup>9</sup>Reacție adversă identificată în studii clinice, în Baza de Date Integrate a Olanzapinei.

<sup>10</sup>Evaluată cu ajutorul valorii măsurate în studiile clinice, din Baza de Date Integrate a Olanzapinei.

<sup>11</sup>Reacție adversă identificată din raportarea spontană de după punerea pe piață, cu o frecvență determinată utilizând Baza de Date Integrate a Olanzapinei.

<sup>12</sup>Reacție adversă identificată din raportarea spontană de după punerea pe piață, cu o frecvență estimată la limita superioară a intervalului de încredere de 95%, utilizând Baza de Date Integrate a Olanzapinei.

#### Expunere pe termen lung (cel puțin 48 săptămâni)

Procentul pacienților la care s-au înregistrat modificări nedorite, semnificative clinic în ceea ce privește creșterea în greutate, valorile glicemiei, concentrațiile plasmatice ale colesterolului total/LDL/HDL sau trigliceridelor, a crescut de-a lungul timpului. La pacienții adulți care au încheiat o perioadă de tratament de 9-12 luni, rata de creștere a valorilor medii ale glicemiei s-a redus după aproximativ 6 luni.

### Informații suplimentare privind grupurile speciale de pacienți

În studiile clinice efectuate la pacienții vârstnici cu demență, tratamentul cu olanzapină a fost asociat cu o incidență crescută a deceselor și a evenimentelor adverse cerebrovasculare, comparativ cu placebo (vezi și pct. 4.4). Reacțiile adverse foarte frecvente asociate cu utilizarea olanzapinei la acest grup de pacienți au fost tulburările de mers și căderile. Frecvent s-au observat pneumonie, creștere a temperaturii corpului, letargie, eritem, halucinații vizuale și incontinență urinară.

În studiile clinice efectuate la pacienții cu psihoză indusă medicamentos (agonist dopaminergic) asociată cu boala Parkinson, agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor s-au raportat foarte frecvent și, respectiv mai frecvent, comparativ cu administrarea de placebo.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu episod maniacal în cadrul tulburării bipolare, tratamentul asociat cu valproat și olanzapină a determinat o incidență a neutropeniei de 4,1%; un factor potențial favorizant ar putea fi concentrațiile plasmatice crescute ale valproatului. Olanzapina administrată în asociere cu litium sau valproat a determinat creșterea frecvenței ( $\geq 10\%$ ) tremorului, xerostomiei, apetitului alimentar crescut și creșterii în greutate. De asemenea, au fost raportate frecvent tulburări de vorbire. În timpul tratamentului cu olanzapină în asociere cu litium sau divalproex, în faza tratamentului acut (până la 6 săptămâni), la 17,4% dintre pacienți s-a produs o creștere a greutății corporale cu  $\geq 7\%$  față de valoarea inițială. Tratamentul pe termen lung cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară a fost asociat, la 39,9% dintre pacienți, cu o creștere cu  $\geq 7\%$  a greutății corporale față de momentul inițierii tratamentului.

### Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Chiar dacă nu s-au efectuat studii clinice menite să compare grupele de vârstă, adolescenți cu adulți, datele din studiile clinice efectuate la adolescenți au fost comparate cu cele din studiile clinice efectuate la adulți.

Următorul tabel prezintă pe scurt reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani), decât la pacienții adulți sau reacțiile adverse observate doar în cadrul studiilor clinice de scurtă durată efectuate la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă clinic ( $\geq 7\%$ ) pare să apară mai frecvent la adolescenți, față de adulții care au avut expuneri comparabile. Magnitudinea creșterii în greutate și procentul pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii pe termen lung (cel puțin 24 săptămâni), decât în cazul expunerii pe termen scurt.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența evenimentelor listate este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ).

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>
<i>Foarte frecvente:</i> creștere în greutate <sup>13</sup> , concentrații plasmatice crescute de trigliceridelor <sup>14</sup> , apetit alimentar crescut.
<i>Frecvente:</i> concentrații plasmatice crescute ale colesterolului <sup>15</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>
<i>Foarte frecvente:</i> sedare (incluzând hipersomnie, letargie, somnolență)
<b>Tulburări gastrointestinale</b>
<i>Frecvente :</i> xerostomie
<b>Tulburări hepatobiliare</b>
<i>Frecvente:</i> creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice (ALT/AST; vezi pct. 4.4).
<b>Investigații diagnostice</b>
<i>Foarte frecvente:</i> bilirubinemie totală scăzută, concentrații plasmatice crescute ale GGT, concentrații

<sup>13</sup>După tratamentul pe termen scurt (durată mediană de 22 zile), creșterea în greutate cu  $\geq 7\%$  față de greutatea inițială (kg) a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea în greutate cu  $\geq 15\%$  față de greutatea inițială a fost frecventă (7,1%) și creșterea în greutate cu  $\geq 25\%$  față de greutatea inițială a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii pe termen lung (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au crescut în greutate cu  $\geq 7\%$ , 55,3% au crescut în greutate cu  $\geq 15\%$  și 29,1% au crescut în greutate cu  $\geq 25\%$ , față de greutatea inițială.

<sup>14</sup>Observată pentru concentrații plasmatiche inițiale normale în condiții de repaus alimentar ( $< 1,016$  mmol/l) care au ajuns la concentrații plasmatiche crescute ( $\geq 1,467$  mmol/l) și modificări ale valorilor inițiale ale trigliceridemieii în condiții de repaus alimentar de la valori limită ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) la valori crescute ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup>S-au observat frecvent modificări ale concentrațiilor plasmatiche ale colesterolului total în condiții de repaus alimentar, de la valori normale inițial ( $< 4,39$  mmol/l) la valori crescute ( $\geq 5,17$  mmol/l). Modificările concentrațiilor plasmatiche inițiale ale colesterolului total în condiții de repaus alimentar de la valori limită ( $\geq 4,39$  mmol/l -  $< 5,17$  mmol/l) la valori crescute ( $\geq 5,17$  mmol/l) au fost foarte frecvente.

<sup>16</sup>Concentrații plasmatiche crescute ale prolactinei au fost raportate la 47,4% dintre pacienții adolescenți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidență  $>10\%$ ) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și nivel de conștientă redus, de la sedare până la comă. Alte manifestări semnificative de supradozaj includ delir, convulsii, comă, posibil sindrom neuroleptic malign, deprimare respiratorie, aspirație traheobronșică, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace ( $< 2\%$  dintre cazurile de supradozaj) și stop cardiorespirator. S-au raportat cazuri letale în cazul unui supradozaj acut cu o doză de numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradozaj acut cu o doză de aproximativ 2 g olanzapină, administrată pe cale orală.

### Abordare terapeutică

Nu există un antidot specific pentru olanzapină. Nu se recomandă provocarea de vărsături. Pot fi indicate măsurile standard pentru abordarea terapeutică a supradozajului (de exemplu lavaj gastric, administrarea de cărbune activat). S-a demonstrat că administrarea concomitentă a cărbunelui activat reduce biodisponibilitatea după administrarea pe cale orală a olanzapinei cu 50 până la 60%.

Trebuie instituit tratament simptomatic și monitorizarea funcțiilor vitale în funcție de starea clinică, incluzând tratamentul hipotensiunii arteriale și al colapsului circulator și susținerea funcției respiratorii.

A nu se utiliza adrenalină, dopamină sau alte medicamente simpatomimetice cu activitate betaagonistă, deoarece stimularea betaadrenergică poate agrava hipotensiunea arterială.

Este necesară monitorizare cardiovasculară pentru depistarea unor posibile aritmii. Supravegherea și monitorizarea medicală strictă trebuie continuate până când pacientul își revine.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine, codul ATC: N05AH03.

#### Efecte farmacodinamice

Olanzapina este un medicament antipsihotic, antimaniacal și stabilizator de dispoziție cu profil farmacologic larg, care include mai multe sisteme de receptori.

În studiile preclinice, olanzapina a demonstrat afinitate față de o serie de receptori ( $K_i$ ;  $<100$  nmol) pentru serotonină 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, receptori pentru dopamină D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, receptori colinergici muscarinici M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, receptori  $\alpha_1$  adrenergici, receptori histaminergici H<sub>1</sub>.

Studiile comportamentale cu olanzapină, efectuate la animale au evidențiat că aceasta prezintă antagonism 5-HT serotoninergic, dopaminergic și colinergic, în concordanță cu profilul legării de receptor. Pe modele in vitro, olanzapina a demonstrat o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> decât pentru receptorii dopaminergici D<sub>2</sub>, iar pe modele in vivo, a demonstrat o activitate mai mare pentru receptorii 5-HT<sub>2</sub>, decât pentru receptorii D<sub>2</sub>. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, o acțiune redusă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care indică reacții adverse motorii. Spre deosebire de anumite alte medicamente antipsihotice, olanzapina crește responsivitatea într-un test „anxiolitic”.

Într-un studiu de tomografie cu emisie de pozitroni (TEP) efectuat la voluntari sănătoși, la care s-a administrat o doză unică pe cale orală (10 mg), olanzapina a determinat un grad mai mare de ocupare a receptorilor 5-HT<sub>2A</sub>, decât a celor dopaminergici D<sub>2</sub>. În plus, un studiu de imagistică (SPECT) efectuat la pacienți cu schizofrenie a evidențiat că pacienții care au răspuns la tratamentul cu olanzapină au avut un grad de ocupare a receptorilor D<sub>2</sub> striatali mai mic, decât pacienții care au răspuns la tratamentul cu anumite alte antipsihotice și decât pacienții care au răspuns la tratamentul cu risperidonă, dar comparabil cu cei care au răspuns la tratamentul cu clozapină.

#### Eficacitate clinică și siguranță

În două din două studii controlate cu placebo și în două din trei studii controlate cu un comparator, efectuate la peste 2900 pacienți cu schizofrenie, care au prezentat atât simptome pozitive, cât și simptome negative, olanzapina s-a asociat cu ameliorări semnificativ statistic mai mari atât pentru simptomele negative, cât și pentru cele pozitive.



Într-un studiu multinațional, dublu-orb, comparativ, pentru indicațiile de schizofrenie, tulburări schizoafective și tulburări înrudite, care a inclus 1481 pacienți cu grade diferite de simptome de depresie asociate (media inițială a scorului de 16,6 pe Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), o analiză secundară prospectivă a modificării scorului dispoziției de la momentul inițierii tratamentului până la încetarea acestuia a demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic a acestui scor ( $p=0,001$ ) în favoarea olanzapinei (-6,0), comparativ cu haloperidolul (-3,1).

La pacienții cu un episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare, olanzapina a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo și comparativ cu valproatul semisodic (divalproex) privind reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Olanzapina a demonstrat și eficacitate comparabilă cu haloperidolul în ceea ce privește procentul pacienților cu remisiune simptomatică a maniei și depresiei la 6 și 12 săptămâni. Într-un studiu de asociere terapeutică, la pacienții tratați cu litiu sau valproat timp de minim 2 săptămâni, adăugarea olanzapinei 10 mg (tratament asociat cu litiu sau valproat) a determinat, după 6 săptămâni, o reducere mai mare a simptomelor maniacale, decât în cazul monoterapiei cu litiu sau cu valproat.

Într-un studiu cu durata de 12 luni de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale, la pacienții aflați în remisiune după tratament cu olanzapină și care au fost apoi randomizați pentru tratamentul cu olanzapină sau administrare de placebo, olanzapina a demonstrat superioritate semnificativă statistic, comparativ cu placebo, din punct de vedere al criteriului principal final de evaluare, recurența tulburării bipolare. Olanzapina a demonstrat, de asemenea, un avantaj semnificativ statistic, comparativ cu placebo, în ceea ce privește prevenirea recurențelor episoadelor maniacale sau depresive.

Într-un al doilea studiu cu durata de 12 luni pentru prevenirea recurențelor episoadelor maniacale la pacienți aflați în remisiune după tratament cu olanzapină în asociere cu litiu și care au fost apoi randomizați pentru tratamentul cu olanzapină sau litiu în monoterapie, olanzapina a prezentat o non-inferioritate statistică față de litiu din punct de vedere al criteriului principal de evaluare, recurența tulburării bipolare (olanzapină 30,0%, litiu 38,3%;  $p=0,055$ ).

Într-un studiu cu durata de 18 luni, privind tratamentul asociat, efectuat la pacienți cu episoade maniacale sau mixte stabilizați cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (valproat sau litiu), asocierea pe termen lung a olanzapinei și litiului sau valproatului nu a fost semnificativ statistic superioară monoterapiei cu litiu sau valproat în întârzierea recurenței tulburării bipolare, definită conform criteriilor diagnostice.

### Copii și adolescenți

Datele provenite din studii de eficacitate controlate, efectuate la adolescenți (vârsta între 13 și 17 ani), sunt limitate la studii pe termen scurt în tratamentul schizofreniei (6 săptămâni) și al maniei asociate tulburării bipolare I (3 săptămâni), care au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina a fost utilizată într-un interval de doze flexibil, începând de la 2,5 mg și ajungând până la 20 mg pe zi. În timpul tratamentului cu olanzapină, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate, comparativ cu adulții. Amploarea modificărilor în condiții de repaus alimentar a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți, decât la adulți. Nu există date controlate referitoare la menținerea efectului sau date referitoare la siguranța în administrare pe termen lung (vezi pct. 4.4 și 4.8). Datele referitoare la siguranța pe termen lung sunt, în general, limitate la cele provenite din studii deschise, necontrolate.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Comprimatul orodispersabil de olanzapină este bioechivalent cu comprimatele convenționale de olanzapină, cu o rată și cu un grad de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile de olanzapină pot fi utilizate ca o alternativă la comprimatele filmate de olanzapină.

#### Absorbție

Olanzapina se absoarbe bine după administrare pe cale orală, atingând concentrația plasmatică maximă în decurs de 5 până la 8 ore. Absorbția nu este influențată de alimente. Biodisponibilitatea absolută după administrare pe cale orală, în comparație cu administrarea intravenoasă, nu a fost determinată.

#### Distribuție

Legarea olanzapinei de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 93% în intervalul concentrațiilor plasmatică cuprinse între aproximativ 7 ng/ml și aproximativ 1000 ng/ml. Olanzapina se leagă predominant de albumină și de  $\alpha$ 1-glicoproteina acidă.

#### Metabolizare

Olanzapina este metabolizată la nivelul ficatului prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuroconjugat, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Enzimele citocromilor P450-CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-demetil și 2-hidroxiometil; în studiile efectuate la animale, ambii metaboliți au prezentat activitate farmacologică in vivo semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina în formă nemodificată.

#### Eliminare

La voluntarii sănătoși, după administrarea pe cale orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olanzapinei a variat în funcție de vârstă și sex.

La vârstnici (65 ani și peste) sănătoși, comparativ cu subiecții mai tineri, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost prelungit (51,8 ore versus 33,8 ore), iar clearance-ul a fost mai mic (17,5 l/oră versus 18,2 l/oră). Variabilitatea farmacocinetică observată la vârstnici se încadrează în domeniul de variație pentru subiecții mai tineri. La 44 pacienți cu schizofrenie cu vârsta > 65 ani, administrarea de doze de olanzapină cuprinse între 5 mg și 20 mg pe zi nu s-a asociat cu un profil deosebit al evenimentelor adverse.

La subiecții de sex feminin, comparativ cu cei de sex masculin, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost ceva mai lung (36,7 ore versus 32,3 ore) și clearance-ul a fost redus (18,9 l/oră versus 27,3 l/oră). Totuși, olanzapina (5-20 mg) a demonstrat un profil de siguranță comparabil la femeii (n=467) și bărbați (n=869).

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min), comparativ cu subiecții sănătoși, nu au existat diferențe semnificative privind timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (37,7 ore versus 32,4 ore) sau clearance-ul medicamentului (21,2 l/oră versus 25,0 l/oră). Într-un studiu de echilibru al maselor s-a evidențiat că aproximativ 57% din olanzapina marcată radioactiv s-a regăsit în urină, în principal sub formă de metaboliți.

#### Insuficiența hepatică

Un studiu restrâns efectuat la 6 pacienți cu disfuncție hepatică semnificativă clinic (ciroză clasa Childs Pugh A (n = 5) și B (n = 1)) a demonstrat un efect minim asupra farmacocineticii unei doze de olanzapină administrată oral (2,5 – 7,5 mg doză unică): subiecții cu disfuncție hepatică ușoară sau moderată au prezentat un clearance sistemic ușor accelerat și un timp de înjumătățire plasmatică moderat crescut față de subiecții fără disfuncție hepatică (n = 3). Au fost mai mulți subiecți fumători printre pacienții cu ciroză (4/6; 67 %), decât printre cei fără disfuncție hepatică (0/3; 0 %).

### Fumători

La subiecții nefumători, comparativ cu cei fumători (bărbați și femei), timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost prelungit (38,6 ore versus 30,4 ore) și clearance-ul a fost redus (18,6 l/oră versus 27,7 l/oră).

Clearance-ul plasmatic al olanzapinei este mai mic la subiecții vârstnici comparativ cu cei tineri, la femei comparativ cu bărbați și la nefumători comparativ cu fumători. Cu toate acestea, importanța impactului vârstei, sexului sau fumatului asupra clearance-ului și timpului de înjumătățire plasmatică pentru olanzapină este mică, în comparație cu variabilitatea interindividuală generală.

Într-un studiu efectuat la subiecți caucazieni, japonezi și chinezi, nu au existat diferențe ale parametrilor farmacocinetici între cele trei populații.

### Copii și adolescenți

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani): farmacocinetica olanzapinei este similară la adolescenți și adulți. În studiile clinice, expunerea medie la olanzapină a fost cu aproximativ 27% mai mare la adolescenți. Diferențele demografice dintre adolescenți și adulți includ o greutate corporală medie mai mică și faptul că mai puțini adolescenți erau fumători. Este posibil ca asemenea factori să contribuie la o expunere medie mai mare observată la adolescenți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Toxicitate acută (doză unică)

Semnele de toxicitate după administrarea pe cale orală la rozătoare au fost cele caracteristice neurolepticelor cu potență mare: hipoactivitate, comă, tremor, convulsii clonice, salivatie și pierdere în greutate. Valorile mediane ale dozelor letale au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoarece) și de 175 mg/kg (șobolan). Câinii au tolerat administrarea orală de doze unice de până la 100 mg/kg orale fără mortalitate. Semnele clinice au inclus sedare, ataxie, tremor, frecvență cardiacă crescută, respirație dificilă, mioză și anorexie. La maimuțe, administrarea orală de doze unice de până la 100 mg/kg a provocat o stare de prostrație și utilizarea de doze mai mari a determinat semiconștiență.

### Toxicitate la doze repetate

În studiile cu durată de până la 3 luni efectuate la șoarece și în studiile cu durată de până la 1 an efectuate la șobolani și câini, efectele predominante au fost deprimarea SNC, efecte anticolinergice și tulburări hematologice periferice. Ca efect al deprimării SNC se dezvoltă toleranța. La doze mari, parametrii de creștere au fost scăzuți. La șobolan, efectele reversibile concordante cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale prolactinei au inclus reducerea greutății ovarelor și a uterului și modificări morfologice ale epiteliului vaginal și ale glandei mamare.

### Toxicitate hematologică

La fiecare specie s-au observat efecte asupra parametrilor hematologici, care au inclus reduceri dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoarece și reduceri nespecifice ale numărului leucocitelor circulante la șobolani; cu toate acestea, nu s-au evidențiat fenomene de citotoxicitate la nivelul măduvei osoase. La câțiva câini tratați cu doze de 8 mg/kg și zi sau 10 mg/kg și zi (expunere totală la olanzapină [aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ASC] de 12-15 ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării dozei de 12 mg la om) s-au înregistrat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie, nu au existat efecte adverse asupra celulelor progenitoare și proliferante din măduva osoasă.

### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Olanzapina nu are efecte teratogene. La șobolani masculi, sedarea a afectat performanța funcției de reproducere. Ciclurile estrogenice au fost modificate la doze de 1,1 mg/kg (de 3 ori mai mari decât

doza maximă la om), iar parametrii funcției de reproducere au fost influențați la șobolanii cărora li sau administrat doze de 3 mg/kg (de 9 ori doza mai mari decât doza maximă la om). La puii șobolanilor tratați cu olanzapină s-au observat întârzieri ale dezvoltării fetale și reduceri tranzitorii ale nivelurilor de activitate.

#### Mutagenitate

Olanzapina nu a fost mutagenă sau clastogenă în întreaga gamă de teste standard, care au inclus teste de mutații bacteriene și teste in vitro și in vivo la mamifere.

#### Carcinogenitate

Pe baza rezultatelor studiilor efectuate la șoarece și șobolan, s-a concluzionat că olanzapina nu este carcinogenă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Stearat de magneziu  
L-metionină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Hidroxiopropilceluloză (de joasă substituție)  
Crospovidonă tip B  
Aspartam  
Celuloză microcristalină  
Gumă guar  
Carbonat greu de magneziu  
Aromă de portocale

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere (OPA-Al-PVC/Al) cu folie care se poate perfora.  
Cutie cu blistere din hârtie- (PETP- Al/Al) cu folie care se desface.

Mărimi de ambalaj  
28, 35, 56 și 70 comprimate orodispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Olanda

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10316/2017/01-02-03-04-05-06-07-08

10317/2017/01-02-03-04-05-06-07-08

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2021