

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olanzapină Arena 2,5 mg comprimate filmate

Olanzapină Arena 5 mg comprimate filmate

Olanzapină Arena 10 mg comprimate filmate

Olanzapină Arena 15 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Olanzapină Arena 2,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 40 mg și lecitină (soia) 0,048 mg.

Olanzapină Arena 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 80 mg și lecitină (soia) 0,096 mg.

Olanzapină Arena 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 160 mg și lecitină (soia) 0,192 mg.

Olanzapină Arena 15 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 240 mg și lecitină (soia) 0,288 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Olanzapină Arena 2,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă cu diametrul de 6.1mm±0.1mm și grosimea de 2.6mm±0.2mm, marcate cu D pe una dintre fețe.

Olanzapină Arena 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă cu diametrul de 8.1mm±0.1mm și grosimea de 3.1mm±0.2mm.

Olanzapină Arena 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 10.1mm±0.1mm și grosimea de 4.1mm±0.2mm, cu o linie mediană pe una din fețe

Olanzapină Arena 15 mg comprimate filmate
Comprimate filmate alungite, biconvexe, de culoare albastru deschis cu dimensiuni de 16.1mm±0.1mm, 7.7mm±0.1mm și grosime de 3.9mm±0.2mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

Olanzapina este indicată pentru tratamentul schizofreniei.

La pacienții care au răspuns inițial la olanzapină, tratamentul de întreținere cu olanzapină este eficace în menținerea ameliorării clinice.

Olanzapina este indicată în tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți:

Schizofrenie: Doza inițială recomandată de olanzapină este de 10 mg/zi.

Episoade maniacale: Doza inițială este de 15 mg ca doză zilnică unică în monoterapie sau 10 mg pe zi în terapia asociată (vezi pct. 5.1).

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară: Doza inițială recomandată este de 10 mg/zi. Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, 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, cu medicație suplimentară, în funcție de indicațiile terapeutice, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție.

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

Copii și adolescenți:

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei la copii și adolescenți sub 18 ani datorită lipsei informațiilor referitoare la siguranță și eficacitate. În studiile clinice de scurtă durată la pacienți adolescenți s-a raportat o magnitudine mai mare a creșterii în greutate, a alterărilor lipidelor și prolactinei față de studiile la pacienți adulți (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Vârstnici:

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

Sexul:

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dintre doze să fie modificate de rutină la femei comparativ cu bărbații.

Fumători:

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dintre doze să fie modificate de rutină la nefumători în comparație cu fumătorii.

În cazul în care este prezent mai mult de un singur factor care ar putea determina metabolizarea mai lentă a medicamentului (sex feminin, vârsta înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare posibilitatea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență.

(Vezi și pct. 4.5 și pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Pacienții 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 monitorizați atent.

Psihoza asociată demenței și/sau alte tulburări de comportament

Olanzapina nu este autorizată pentru a fi utilizată în tratamentul psihozelor asociate demenței și/sau tulburărilor de comportament asociate demenței și nu se recomandă la acest grup particular de pacienți din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident cerebrovascular. În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni) la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani) cu psihoze și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a înregistrat 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 crescută 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 această grupă de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta >65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia de aspirație sau cu altă etiologie) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate acestea, independent de factorii de risc enumerați, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

În aceleași studii s-au raportat evenimente adverse cerebrovasculare (EACV, de exemplu accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor) inclusiv decese. S-a înregistrat o creștere de 3 ori a 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 sau la care s-a administrat placebo și care au prezentat evenimente adverse cerebrovasculare aveau factori de risc pre-existenți. Vârsta > 75 ani și demența de tip vascular/mixtă au fost identificați ca factori de risc asociați tratamentului cu olanzapină pentru apariția EACV. În aceste studii clinice nu s-a stabilit eficacitatea olanzapinei.

Boala Parkinson

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei în tratamentul psihozei asociate cu agoniștii dopaminergici la pacienții cu boala Parkinson. În studiile clinice, s-a raportat foarte frecvent și mai frecvent decât cu placebo agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor (vezi și 4.8 Reacții adverse), iar 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 la cea mai mică doză eficace de medicație antiparkinsoniană (agonist dopaminergic) și să rămână cu aceleași medicații și doze de antiparkinsoniene pe întreaga durată a studiului. S-a inițiat administrarea de olanzapină cu o doză de 2,5 mg/zi care a fost crescută treptat până la maxim 15 mg/zi, în funcție de aprecierea investigatorului.

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

SNM este o afecțiune care pune viața în pericol, asociată cu medicația antipsihotică. Cazuri rare raportate ca SNM au fost, de asemenea, asociate cu tratamentul cu olanzapină. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea stării mintale și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații tensionale, tahicardie, diaforeză și disritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea creatinfosfokinazei, mioglobulinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. Dacă bolnavul dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, toate medicamentele antipsihotice, inclusiv olanzapina, trebuie întrerupte.

Hiperglicemie și diabet zaharat

Rar s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat preexistent, asociate ocazional cu cetoacidoză sau comă, inclusiv 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 o monitorizare clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice. Pacienții tratați cu oricare antipsihotice, inclusiv Olanzapina Arena, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (ca de exemplu polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat.

Alterări ale profilului lipidic

În studiile clinice controlate placebo s-au observat alterări nedorite ale profilului lipidic în rândul pacienților tratați cu olanzapină (vezi pct. 4.8). Alterările profilului lipidic trebuie abordate după cum este indicat din punct de vedere clinic, în special la pacienții cu dislipidemii precum și la pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor lipidice. Pacienții tratați cu oricare antipsihotice, inclusiv Olanzapina Arena, trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatică a lipidelor în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice.

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.

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor transaminazelor hepatice ALAT și ASAT, în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență la pacienții cu valori ale ALAT și/sau ASAT crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni pre-existente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În caz de valori crescute ale ALAT și/sau ASAT în timpul tratamentului, trebuie instituită monitorizarea și trebuie luată în considerare reducerea dozei. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin coleastăz sau prin mecanism mixt), 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 determinate de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative. În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat s-a raportat frecvent neutropenie (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

În cazul în care administrarea olanzapinei se întrerupe brusc, s-au raportat foarte rar (<0,01%) simptome acute cum ar fi transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață sau vărsături. Atunci când se

întrerupe olanzapina, se va lua în considerare reducerea treptată a dozei.

Intervalul QT

În studiile clinice, la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo prelungirea semnificativă clinic a intervalului QTc (corecția tip Fridericia a intervalului QT [QTcF] ≥ 500 milisecunde [msec] în orice moment post-evaluare inițială la pacienții cu valori inițiale ale QTcF < 500 msec) a fost mai puțin frecventă (0,1% până la 1%), fără diferențe semnificative asupra evenimentelor cardiace asociate. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, este necesară prudență când olanzapina se prescrie în asociere cu medicamente cunoscute ca prelungind intervalul QTc, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital, cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie sau hipomagneziemie.

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat foarte rar ($< 0,01\%$). 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.

Activitatea generală asupra SNC

Din cauza efectelor primare ale olanzapinei asupra sistemului nervos central (SNC), este necesară prudență atunci când aceasta se administrează în asociere cu alte medicamente cu acțiune centrală și cu alcoolul etilic. Deoarece prezintă antagonism dopaminergic *in vitro*, olanzapina poate să acționeze antagonist față de efectele agoniștilor dopaminergici direcți și indirecti.

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant. La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat rareori apariția convulsiilor. În majoritatea acestor cazuri s-au raportat antecedente convulsive 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 frecvență mai mică, semnificativă statistic, a diskineziei iatrogene. 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 reducerea dozei sau întreruperea medicamentului. Simptomele se pot accentua în timp sau apar chiar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială posturală

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rareori hipotensiune arterială posturală. Ca în cazul altor antipsihotice, se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții în vârstă peste 65 ani.

Utilizarea la copii și adolescenți sub 18 ani

Olanzapina nu este indicată pentru a fi utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților. Studii efectuate la pacienți în vârstă de 13-17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creștere în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale nivelurilor prolactinei. Nu au fost studiate efectele pe termen lung asociate cu aceste evenimente și ca urmare acestea rămân necunoscute (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Lactoză

Olanzapina Arena conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Soia

Olanzapina Arena conține soia. Dacă sunteți alergic la soia, nu utilizați acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Interacțiuni potențiale care afectează olanzapina

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

Inducția CYP1A2

Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate reduce concentrațiile 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).

Inhibiția CYP1A2

S-a evidențiat că fluvoxamina, un inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolizarea olanzapinei. Creșterea medie a C_{max} a olanzapinei după 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 folosesc 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 cu un inhibitor de CYP1A2.

Reducerea biodisponibilității

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

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

Potențialul ca olanzapina să afecteze alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecți ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzime CYP450 (de exemplu, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Astfel, nu se așteaptă o 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 asociată cu litium sau biperiden.

Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor plasmaticice ale valproatului nu a indicat necesitatea unei ajustări a dozei de valproat după introducerea concomitentă 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 anti-parkinsoniene la pacienți boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QTc

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

4.6 Fertilitatea, Sarcina și alăptarea

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Pacientelor trebuie să li se recomande să-și anunțe medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu olanzapină. Cu toate acestea, deoarece experiența la om este limitată, olanzapina nu trebuie folosită în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

S-au primit foarte rar raportări spontane cu privire la tremor, hipertonie, letargie și somnolență, la sugari născuți din mame care au utilizat olanzapină în cursul celui de-al 3-lea trimestru de sarcină. Într-un studiu la femei sănătoase care alăptau, olanzapina s-a excretat în lapte. Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la concentrația de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină de la mamă (mg/kg). Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului cu olanzapină.

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 amețeală, pacienții trebuie avertizați în legătura cu operarea utilajelor, inclusiv a autovehiculelor.

4.8 Reacții adverse

Adulți

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (observate la $\geq 1\%$ dintre pacienți) în studii clinice asociate cu utilizarea olanzapinei au fost somnolența, creșterea în greutate, eozinofilia, creșterea nivelurilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozuria, creșterea apetitului alimentar, amețeala, akatizia, parkinsonismul (vezi pct. 4.4), diskinezia, hipotensiunea ortostatică, efectele anticolinergice, creșterile tranzitorii asimptomatice ale transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.4), erupțiile cutanate, astenia, oboseala și edemele.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse și investigațiile 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 evenimentelor listate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 10\%$), frecvente ($\geq 1\%$ și $< 10\%$), mai puțin frecvente ($\geq 0,1\%$ și $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$), foarte rare ($< 0,01\%$), frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			
	Eozinofilie	Leucopenie Neutropenie	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			
			Reacție de hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție			
Creștere în greutate ¹	Valori crescute ale colesterolului ^{2,3} Valori crescute ale glucozei ⁴ Valori crescute ale trigliceridelor ^{2,5} Glucozurie Apetit alimentar crescut		Apariția sau exacerbarea diabetului zaharat asociat ocazional cu cetoacidoză sau comă, incluzând unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) Hipotermie
Tulburări ale sistemului nervos			
Somnolență	Amețeli		Convulsii, unde în

	Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶ Diskinezie ⁶		cele mai multe cazuri au fost raportate antecedente de convulsii sau factori de risc pentru apariția convulsiilor Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) Distonie (incluzând mișcări oculogire) Simptomatologie determinată de întreruperea tratamentului
		Epistaxis ⁹	
Tulburări cardiace			
		Bradycardie Prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) ¹¹
Tulburări vasculare			
	Hipotensiune arterială ortostatică		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) vezi pct. 4.4
Tulburări gastro-intestinale			
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie		Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice (ALAT, ASAT), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând afectare hepatocelulară, colestatică sau prin mecanism mixt)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilizare Alopecie	
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv			
			Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare			

		micțiuni ¹¹	Inițierea ezitantă a micțiunii
Tulburări ale aparatului genital și sânului			
			Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
	Astenie Oboseală Edeme		
Investigații diagnostice			
Concentrații plasmatică crescute ale prolactinei ⁸		Creșterea valorilor creatinfosfokinazei Creșterea valorilor bilirubinei totale	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline

¹Creșterea semnificativă în greutate a fost observată indiferent de valorile inițiale ale Indicilor de masă corporală (IMC). În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 47 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (22,2%), creșterea în greutate $\geq 15\%$ a fost frecventă (4,2%) iar creșterea în greutate $\geq 25\%$ a fost mai puțin frecventă (0,8%). La pacienții cu expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni), creșterile în greutate $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ și $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială au fost foarte frecvente (64,4%, 31,7% și respectiv 12,3%).

²Creșterile medii ale concentrațiilor plasmatică lipidelor în condiții de repaus alimentar (colesterol total, colesterol LDL și trigliceride) au fost mai mari la pacienții ce nu au prezentat modificări inițiale ale lipidelor.

³Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 5,17$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 6,2$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 6,2$ mmol/l) au fost frecvente.

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

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

⁶În studii clinice, incidența parkinsonismului și 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, akatisiei 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 puțin diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

⁷Simptome acute precum transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață și vărsături au fost raportate atunci când olanzapina a fost întreruptă brusc.

⁸Manifestările clinice asociate (de exemplu ginecomastia, galactoreea și mărirea sânilor) au fost rare. La majoritatea pacienților valorile au revenit în limitele normale fără întreruperea tratamentului.

Expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni)

Proporția pacienților care au înregistrat modificări nedorite, semnificative clinic ale creșterii în greutate, glicemiei, raportului colesterol 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 încetinit după aproximativ 6 luni.

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

În studiile clinice la pacienți vârstnici cu demență, tratamentul cu olanzapină comparativ cu placebo s-a asociat cu o incidență crescută a deceselor și a evenimentelor adverse cerebrovasculare (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, creșterea temperaturii corpului, letargie, eritem, halucinații vizuale și incontinență urinară.

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

Într-un studiu clinic la pacienți cu manie bipolară, terapia asociată cu valproat și olanzapină a dus la o incidență de 4,1% a neutropeniei; un factor potențial care a contribuit la aceasta este concentrația plasmatică crescută a valproatului. Olanzapina administrată cu litium sau valproat a dus la creșterea frecvenței (>10%) tremorului, xerostomiei, creșterii apetitului alimentar și creșterii în greutate. De asemenea, s-au raportat frecvent (1% până la 10%) 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 de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de valoarea inițială. Tratamentul îndelungat cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară s-a asociat la 39,9% dintre pacienți cu o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de momentul inițierii tratamentului.

Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților sub 18 ani. Chiar dacă nu s-au efectuat studii clinice menite să compare adolescenții cu adulții, informațiile din studiile clinice la adolescenți au fost comparate cu cele la populația adultă.

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de cei adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă din punct de vedere clinic pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de adulții ce au avut expuneri comparabile. Amploarea creșterii în greutate și proporția pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni) decât în cazul expunerilor de scurtă durată.

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 ($\geq 10\%$), frecvente ($\geq 1\%$ și $< 10\%$).

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: Creștere în greutate⁹, creșterea concentrației trigliceridelor¹⁰, apetit alimentar crescut.

Frecvente: Valori crescute ale colesterolului¹¹.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Sedare (incluzând hipersomnie, letargie, sedare, somnolență).

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Xerostomie.

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Creșteri ale transaminazelor hepatice (ALAT/ASAT, vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Scăderea bilirubinei totale, creșterea GGT, niveluri plasmatiche crescute ale prolactinei¹².

⁹În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea $\geq 15\%$ față de masa corporală inițială

a fost frecventă (7,1%), iar creșterea $\geq 25\%$ a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au câștigat în greutate $\geq 7\%$, 55,3% au câștigat $\geq 15\%$ și 29,1% au câștigat în greutate $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială.

¹⁰Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,016$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹¹Observată frecvent pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 4,39$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹²Concentrații plasmatice 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. Profesioniștii 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 <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidența $>10\%$) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și pierderea conștienței, de la sedare până la comă. Alte manifestări semnificative de supradozaj sunt delir, convulsii, comă, sindrom neuroleptic malign posibil, deprimare respiratorie, aspirație traheobronșică, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace ($< 2\%$ din cazurile de supradozaj) și stop cardiorespirator. S-au raportat cazuri letale în urma unui supradozaj acut de numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradozaj acut de aproximativ 2 g de olanzapină administrată oral.

Tratamentul supradozajului

Nu există un antidot specific pentru olanzapină. Nu se recomandă provocarea de vărsături. Pot fi indicate măsurile standard pentru tratamentul supradozajului (de exemplu, spălături gastrice, administrarea de cărbune activat). S-a demonstrat că administrarea concomitentă a cărbunelui activat reduce biodisponibilitatea orală a olanzapinei cu 50-60%.

Trebuie instituit tratament simptomatic și monitorizarea funcțiilor vitale în funcție de starea clinică, incluzând tratamentul hipotensiunii arteriale și a colapsului circulator și susținerea funcției respiratorii. A nu se utiliza adrenalina, dopamina sau alte simpatomimetice beta-agoniste, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială. Este necesară monitorizare cardiovasculară, pentru evidențierea unor posibile aritmii. Supravegherea și monitorizarea medicală strictă trebuie continuate până când pacientul este recuperat din punct de vedere clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diazepine, oxazepine și tiazepine, cod ATC: N05AH03.

Olanzapina este un 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 unii receptori ($K_i < 100$ nM) pentru serotonină 5 HT_{2A/2C}; 5 HT₃, 5 HT₆; pentru dopamină D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptorii colinergici muscarinici m₁-m₅; pentru receptorii α 1 adrenergici; pentru receptorii histaminergici H₁. Studiile comportamentale cu olanzapină la animale au evidențiat că aceasta prezintă antagonism 5 HT serotoninergic, dopaminergic și colinergic, în concordanță cu profilul legării de receptori. Pe modele *in vitro* olanzapina a demonstrat o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5 HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5 HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, acțiune slabă 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 antipsihotice, olanzapina determină un răspuns crescut într-un test „anxiolitic”.

Studii de tomografie cu emisie de pozitroni (TEP) la voluntari sănătoși au evidențiat, pentru o doză orală unică (10 mg) de olanzapină, un grad de ocupare a receptorilor 5 HT_{2A} mai mare decât a celor dopaminici D₂. În plus, un studiu de imagistică SPECT la pacienți cu schizofrenie a evidențiat că pacienții care prezintă răspuns la olanzapină au un grad de ocupare a receptorilor D₂ striatali mai mic decât cei care prezintă răspuns la anumite alte antipsihotice și la risperidonă, dar comparabil cu cei care au răspuns la clozapină.

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

Într-un studiu comparativ, multinațional, dublu-orb, care a inclus 1481 pacienți cu schizofrenie, tulburare shizoafectivă și tulburări asociate având diferite grade de simptome depresive asociate (valoare bazală 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 că îmbunătățirea acestui scor ($p=0,001$) este semnificativă statistic în grupul tratat cu olanzapină (-6,0) comparativ cu grupul tratat cu haloperidol (-3,1).

La pacienții cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare, olanzapina a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo și comparativ cu valproat semisodic (divalproex) privind reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Olanzapina a demonstrat și eficacitate comparabilă cu haloperidolul în ceea ce privește proporția pacienților cu remisiune simptomatică a maniei și depresiei la 6 și 12 săptămâni. Într-un studiu de asociere terapeutică la pacienți tratați cu litiu sau valproat timp de minim 2 săptămâni, asocierea 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 de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale cu durata de 12 luni la pacienți aflați în remisiune după tratament cu olanzapină și care au fost apoi randomizați cu olanzapină sau placebo, olanzapina a demonstrat superioritate semnificativă statistic comparativ cu placebo din punct de vedere al parametrului principal, recurența tulburării bipolare. Olanzapina a demonstrat de asemenea 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 de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale la pacienți aflați în remisie după tratament cu olanzapină în asociere cu litiu și care au fost apoi randomizați cu olanzapină sau litiu în monoterapie, olanzapina a prezentat statistic non-inferioritate față de litiu din punct de vedere al parametrului principal, recurența tulburării bipolare (olanzapină 30,0%, litiu 38,3%; $p=0,055$).

Într-un studiu de tratament asociat, cu durata de 18 luni, la pacienți cu episoade maniacale sau mixte stabilizați cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (litium sau valproat), asocierea de lungă durată dintre olanzapină și litium sau valproat nu a fost semnificativ statistic superioară monoterapiei cu litium

sau valproat în întârzierea recurenței tulburării bipolare, definită conform criteriilor diagnostice.

Populație pediatrică

Experiența la adolescenți (vârsta între 13 și 17 ani) este limitată la date de eficacitate pe termen scurt în tratamentul schizofreniei (6 săptămâni) și al maniei asociate tulburării bipolare I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina a fost utilizată într-un interval de dozare flexibil începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg.zi. În timpul tratamentului cu olanzapină, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Magnitudinea modificărilor nivelurilor colesterolului total à jeun, a colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații referitoare la menținerea efectului și datele referitoare la siguranța în administrare pe termen îndelungat sunt limitate (vezi pct. 4.4 și 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Olanzapina se metabolizează în ficat, prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuronidul, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Enzimele citocromului P450-CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-demetil și 2-hidroximetil care, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina netransformată. La voluntari sănătoși, după administrare orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olanzapinei a variat în funcție de vârsta și sex.

La vârstnici (65 ani și peste) sănătoși comparativ cu subiecții mai tineri, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost mai lung (51,8 ore comparativ cu 33,8 ore), iar clearance-ul a fost mai mic (17,5 l/oră comparativ cu 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, dozele între 5 și 20 mg/zi nu s-au asociat cu un profil remarcabil 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 comparativ cu 32,3 ore) și clearance-ul a fost mai mic (18,9 l/oră comparativ cu 27,3 l/oră). Cu toate acestea, olanzapina (5-20 mg/zi) a demonstrat un profil de siguranță comparabil la femei (n=467) și la bărbați (n=869).

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 comparativ cu 32,4 ore) sau clearance-ul medicamentului (21,2 l/oră comparativ cu 25,0 l/oră). Într-un studiu de echilibru al maselor (aport/excreție) s-a evidențiat că aproximativ 57% din olanzapina marcată radioactiv s-a regăsit în urină, în principal ca metaboliți.

La subiecți fumători cu insuficiență hepatică ușoară, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (39,3 ore) a fost prelungit și clearance-ul (18,0 l/oră) a fost redus comparativ cu subiecții sănătoși nefumători (48,8 ore, respectiv 14,1 l/oră).

La subiecții nefumători, comparativ cu cei fumători (bărbați și femei), timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost prelungit (38,6 ore comparativ cu 30,4 ore) și clearance-ul a fost redus (18,6 l/oră comparativ cu 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 este mic în comparație cu variabilitatea interindividuală generală.

Într-un studiu la subiecți caucazieni, japonezi și chinezi, nu au existat diferențe ale parametrilor

farmacocinetici între cele trei populații.

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

Populație pediatrică

Adolescenți (vârsta 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 în rândul adolescenților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută (după doză unică)

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

Toxicitate după doze repetate

În studii cu durată de până la 3 luni la șoarece și de până la 1 an la șobolan și câine, 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 prolactinei au inclus reducerea greutateii ovarelor și a uterului și modificări morfologice ale epiteliului vaginal și glandei mamare.

Toxicitate hematologică: La fiecare specie s-au observat efecte asupra parametrilor hematologici, incluzând reduceri dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoarece și reduceri nespecifice ale numărului leucocitelor circulante la șobolan; cu toate acestea, nu s-au evidențiat fenomene de citotoxicitate la nivelul măduvei hematopoietice. La câțiva câini tratați cu 8 sau 10 mg/kg și zi (expunere totală la olanzapină [ASC] de 12-15 ori mai mare decât pentru doza de 12 mg/zi la om) s-au dezvoltat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie nu au existat reacții adverse asupra celulelor progenitoare și proliferante din măduva osoasă.

Toxicitate asupra reproducerii

Olanzapina nu are efecte teratogene. La șobolani masculi sedarea a afectat performanța funcției de reproducere. Perioada fertilă a fost afectată la doze de 1,1 mg/kg (de 3 ori mai mari decât doza maximă la om), iar parametrii de reproducere au fost influențați la șobolani cărora li s-au administrat 3 mg/kg (de 9 ori doza maximă la om). La puii femelelor de șobolan tratați cu olanzapină s-au observat întârzieri ale dezvoltării fetale și reduceri tranzitorii ale activității puilor.

Mutagenitate

Olanzapina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen 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 la șoarece și șobolan, s-a concluzionat că olanzapina nu este carcinogenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Olanzapină Arena 2,5 mg comprimate filmate

Olanzapină Arena 5 mg comprimate filmate

Olanzapină Arena 10 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Crospovidonă tip A

Hidroxipropilceluloză (HPC-L)

Talc

Stearat de magneziu

Film

Opadry AMB White OY-B-28920 compus din:

Lecitină (E 322)

Alcool polivinilic

Talc

Guma xantan (E 415)

Dioxid de titan (E 171).

Olanzapină Arena 15 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Crospovidonă tip A

Hidroxipropilceluloză (HPC-L)

Talc

Stearat de magneziu

Film

Opadry AMB White OY-B-28920 compus din:

Lecitină (E 322)

Alcool polivinilic

Talc

Guma xantan (E 415)

Dioxid de titan (E 171).

Film

Opadry AMB Grey 80W26503 compus din:

Lecitină (E 322)

Alcool polivinilic

Talc

Guma xantan (E 415)

Dioxid de titan (E 171).

Lac de aluminiu indigo-carminFD&C Blue #2 (E 132)

Oxid galben de fier (E 172)

Oxid negru de fier (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 4 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 5 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 8 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 10 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 4 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 8 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 10 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 4 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate

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

Arena Group S.A.
Str. Ștefan Mihăileanu Nr. 31, etaj 1, ap. 1, Sector 2, cod 024022, București
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11226/2018/01-11
11227/2018/01-11
11228/2018/01-11
11229/2018/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021