

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lapozan 5 mg comprimate filmate

Lapozan 10 mg comprimate filmate

Lapozan 15 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lapozan 5 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține olanzapină 5 mg.

Lapozan 10 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține olanzapină 10 mg.

Lapozan 15 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține olanzapină 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de Lapozan 5 mg conține lactoză 153,25 mg.

Fiecare comprimat filmat de Lapozan 10 mg conține lactoză 306,51 mg.

Fiecare comprimat filmat de Lapozan 15 mg conține lactoză 299,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Lapozan 5 mg comprimate filmate sunt rotunde, de culoare albă, plane pe ambele fețe.

Lapozan 10 mg comprimate filmate sunt rotunde, de culoare albă, plane pe ambele fețe.

Lapozan 15 mg comprimate filmate sunt convexe, de formă eliptică, de culoare albastră, plane pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată pentru tratamentul schizofreniei.

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

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 pe zi.

Episoade maniacale: doza inițială este de 15 mg ca doză unică zilnică 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 pe zi. Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor trebuie continuat cu aceeași doză. Tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) dacă apare un nou episod maniacal, depresiv sau mixt, 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 ulterior ajustată în funcție de starea clinică individuală, în intervalul 5-20 mg pe zi. O creștere până la o doză mai mare decât doza inițială recomandată este indicată numai după o reevaluare clinică și nu trebuie realizată, în general, la intervale mai mici de 24 ore.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Olanzapina nu este recomandată pentru utilizare 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 ponderale, a modificării concentrației lipidelor și prolactinei, comparativ cu studiile la pacienții adulți (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Pacienți vârstnici

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 și pct. 4.4).

Pacienți cu 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 pe zi și poate fi crescută numai cu prudență.

Fumători

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

În cazul în care este prezent mai mult de un singur factor care ar putea determina metabolizarea mai lentă a medicamentului (sexul feminin, vârsta înaintată, statut de nefumător), trebuie luată în considerare posibilitatea scăderii dozei inițiale. Când este indicată, creșterea dozelor trebuie făcută cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

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

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 îngust.

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.

Creșterea mortalității la persoanele în vârstă cu demență și cu risc crescut pentru apariția de evenimente adverse cerebrovasculare

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 această grupă specială de pacienți din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident vascular cerebral. În studiile clinice placebo controlate (cu durată de 6-12 săptămâni) la pacienții vârstnici (cu vârsta medie de 78 ani) cu psihoze 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 pacienții la care s-a administrat placebo (3,5% față de 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 peste 65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia de aspirație sau de 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 clinice, au fost raportate evenimente adverse cerebrovasculare (EACV de exemplu accident vascular cerebral, atac 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 preexistenți. Vârsta peste 75 ani și demența de tip vascular/mixtă au fost identificați ca factori de risc asociați tratamentului cu olanzapină pentru apariția EACV. Eficacitatea olanzapinei nu a fost stabilită în cadrul acestor studii clinice.

Boală Parkinson

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei asociată cu agoniști dopaminergici în tratamentul psihozelor la pacienții cu boala Parkinson. În studiile clinice s-au observat foarte frecvent și mai frecvent decât cu placebo, agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor (vezi pct. 4.8), iar olanzapina nu a fost mai eficientă decât placebo în tratamentul simptomelor psihotice. În aceste studii clinice, inițial a fost necesar ca pacienții să fie stabili la cea mai mică doză eficientă de medicamente antiparkinsoniene (agoniști dopaminergici) și să continue administrarea aceluiași doze de medicamente antiparkinsoniene pe întreaga durată a studiului. S-a inițiat administrarea de olanzapină cu o doză de 2,5 mg pe zi care a fost crescută treptat până la maxim 15 mg pe zi, în funcție de aprecierea investigatorului.

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

SNM este o afecțiune care poate pune viața în pericol, asociată cu medicația antipsihotică. Cazuri rare de SNM au fost raportate, de asemenea, la bolnavii tratați 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 aritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea creatin fosfokinazei, mioglobulinurie (rhabdomioliză) și insuficiență renală acută. Dacă bolnavul prezintă semne și simptome care indică SNM sau prezintă inexplicabil febră mare, fără alte manifestări clinice ale SNM, toate medicamentele antipsihotice trebuie întrerupte, inclusiv olanzapina.

Hiperglicemie și diabet zaharat

Mai puțin frecvent s-au raportat 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 o creștere anterioară a greutateii corporale, care poate fi un factor predispozant.

Se recomandă o monitorizare clinică adecvată în concordanță cu ghidurile privind medicamentele antipsihotice de exemplu măsurarea glicemiei la inițierea tratamentului, după 12 săptămâni de tratament cu olanzapină și apoi anual. Pacienții tratați cu agenți antipsihotici, inclusiv olanzapina comprimate filmate, trebuie monitorizați pentru semne și simptome de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați periodic pentru agravarea controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat de exemplu la inițierea tratamentului și la 4, 8, 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Modificări ale concentrației lipidelor

În studiile clinice placebo controlate, au fost observate modificări nedorite ale valorilor lipidelor la pacienții tratați cu olanzapină (vezi pct. 4.8). Modificările concentrațiilor lipidelor trebuie să fie abordate terapeutic corespunzător, în special la pacienții cu dislipidemii și la pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor lipidice. La pacienții tratați cu agenți antipsihotici, inclusiv olanzapina comprimate filmate, trebuie monitorizate periodic valorile lipidelor în concordanță cu ghidurile privind medicamentele antipsihotice, de exemplu la inițierea tratamentului, după 12 săptămâni de tratament cu olanzapină și apoi la fiecare 5 ani.

Activitate anticolinergică

Deși 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 privind olanzapina la pacienții cu boli asociate este limitată, se recomandă prudență în prescrierea medicamentului la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată, ileus paralytic și alte afecțiuni înrudite.

Funcție hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice, ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice, alanin transferaza (ALT), aspartat transferaza (AST), în special la începutul tratamentului. Este necesară prudență și trebuie monitorizați după terminarea tratamentului pacienții cu ALT și/sau AST crescute, pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, pacienții cu afecțiuni preexistente asociate cu o rezervă funcțională hepatică limitată și pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

Neutropenie

Similar altor medicamente care determină neutropenie, este necesară prudență la pacienții cu valori mici ale numărului de leucocite și/sau neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții cu antecedente de supresie/toxicitate medulară indusă de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară determinată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu condiții hipereozinofilice sau cu boli mieloproliferative. În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat, neutropenia a fost raportată frecvent (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

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

Interval QT

În studiile clinice, la pacienții tratați cu olanzapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo prelungirea semnificativ clinică a intervalului QTc (corecția QT Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisecunde [msec] în orice moment post-evaluare inițială la pacienți cu valori inițiale ale QTcF bazal <500 msec) a fost mai puțin frecventă (între 0,1% și 1%), fără diferențe semnificative asupra evenimentelor cardiace asociate. Cu toate acestea, similar altor antipsihotice, este necesară prudență când olanzapina

se prescrie în asociere cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital, cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie sau hipomagneziemie.

Tromboembolism

Mai puțin frecvent ($\geq 0.1\%$ și $< 1\%$) s-au raportat cazuri de asociere atemporală a tratamentului cu olanzapină cu tromboembolism venos. Nu s-a stabilit o relație de cauzalitate între apariția tromboembolismului venos și tratamentul cu olanzapină. Cu toate acestea, având în vedere că pacienții cu schizofrenie prezintă des factori de risc dobândiți pentru tromboembolism venos (TEV), trebuie identificați toți factorii de risc posibili de TEV, de exemplu imobilizarea pacienților și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Activitatea generală a SNC

Datorită efectelor primare asupra SNC ale olanzapinei, este necesară prudență când medicamentul este administrat în asociere cu alte medicamente cu acțiune centrală sau cu alcool etilic. Deoarece prezintă antagonism dopaminergic *in vitro*, olanzapina poate să acționeze antagonist față de efectele agoniștilor dopaminergici direcți sau 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 mai puțin frecvent 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 semnificativ statistic mai mică a diskineziei iatrogene. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient aflat sub tratament cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Aceste simptome se pot accentua în timp sau apar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială ortostatică

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rar hipotensiunea arterială ortostatică. Similar altor antipsihotice, se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții cu vârsta peste 65 de 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 a fi utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților. Studiile la pacienții cu vârsta între 13 și 17 ani au evidențiat diferite reacții adverse, incluzând creștere ponderală, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale valorilor 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

Comprimatele filmate de Lapozan conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat numai la adulți.

Interacțiuni potențiale care afectează olanzapina

Deoarece olanzapina este metabolizată de către CYP1A2, medicamentele 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 duce la scăderea concentrației olanzapinei. S-a observat doar creșterea ușoară până la moderată a clearance-ului olanzapinei. Consecințele clinice sunt probabil limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

Inhibarea CYP1A2

S-a demonstrat 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 femei nefumătoare și de 77% la bărbați fumători. Creșterea medie a ASC a olanzapinei a fost de 52%, respectiv de 108%. Trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de olanzapină la pacienții care utilizează fluvoxamină sau orice alți inhibitori ai CYP1A2, cum este ciprofloxacina. Trebuie luată în considerare scăderea dozei de olanzapină dacă se instituie un tratament 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.

Fluoxetina (inhibitor al CYP2D6), o singură doză de antiacid (cu aluminiu, magneziu) sau cimetidina nu au afectat semnificativ farmacocinetica olanzapinei.

Potențialul olanzapinei de a afecta alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecti ai dopaminei.

In vitro, olanzapina nu inhibă principalele izoenzime ale CYP450 (de exemplu 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Astfel, nu se așteaptă o interacțiune specială, ceea ce s-a arătat și în studiile *in vivo*, unde nu s-a observat inhibarea metabolizării următoarelor substanțe active: antidepresive triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) sau diazepamul (CYP3A4 și 2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni când a fost asociată cu litiu sau biperiden.

Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor plasmatice 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 antiparkinsoniene la pacienții cu boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QT

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 adecvate și bine controlate la femeile gravide. Pacientelor trebuie să li se recomande să spună medicului dacă rămân gravide sau dacă intenționează să rămână gravide în timpul tratamentului cu olanzapină. Cu toate acestea, deoarece experiența acumulată la om este limitată, olanzapina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv olanzapină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care, după naștere, pot varia din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Într-un studiu la femei sănătoase care alăptau, olanzapina s-a excretat în laptele matern. La starea de echilibru, expunerea medie a sugarului a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină administrată mamei (mg/kg). Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu olanzapină.

Fertilitatea

Nu sunt cunoscute efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3 pentru date preclinice).

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

Nu au fost efectuate 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

Adulți

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (observate la $\geq 1\%$ dintre pacienți) în studii clinice asociate cu utilizarea olanzapinei au fost somnolența, creștere ponderală, eozinofilie, creștere a valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozurie, creștere a apetitului alimentar, amețeli, acatizie, parkinson, leucopenie, neutropenie (vezi pct. 4.4), diskinezie, hipotensiune arterială ortostatică, efecte anticolinergice, creșteri tranzitorii asimptomatice ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.4), erupție cutanată tranzitorie, astenie, fatigabilitate febră, artralgie, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil transferaza crescută, acid uric crescut, creatin fosfokinaza crescută și edeme.

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 enumerate este definită după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$);

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$);

-Rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$);

-Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			
	Eozinofilie	Leucopenie Neutropenie	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			

			Reacție alergică
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 Creștere a apetitului alimentar		Apariția sau agravarea diabetului zaharat asociat ocazional cu cetoacidoză sau comă, incluzând unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) Hipotermie
Tulburări ale sistemului nervos			
Somnolență	Amețeli Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶ Diskinezie ⁶		Convulsii, unde în cele mai multe cazuri au fost raportate antecedente de convulsii sau factori de risc pentru apariția convulsiilor Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) Distonie (incluzând mișcări oculogire) Diskinezie tardivă Simptomatologie determinată de întreruperea tratamentului ⁷
Tulburări cardiace			
		Bradicardie Prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4)
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 (ALT, AST), în special la inițierea		Hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt)

	tratamentului (vezi pct. 4.4)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilizare Alopecie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
			Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare			
			Inițierea ezitantă a micțiunii
Tulburări ale aparatului genital și sânului			
			Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
	Astenie Fatigabilitate Edeme		
Investigații diagnostice			
Concentrații plasmatic crescute ale prolactinei ⁸		Creștere a valorilor creatin fosfokinazei Creștere a valorilor bilirubinei totale	Creștere a valorilor fosfatazei alcaline

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

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

³ Observată 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 în condiții de repaus alimentar de la valori limită ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol) la valori crescute ($\geq 6,2$ mmol) au fost foarte frecvente.

⁴ Observată 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 în condiții de repaus alimentar de la valori la limită ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) la valori crescute (≥ 7 mmol/l) au fost foarte frecvente.

⁵ Observată 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 în condiții de repaus alimentar ale trigliceridelor 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.

⁶ 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 cei tratați cu doze progresive de haloperidol. În absența unor informații detaliate privind antecedentele 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.

⁷ Simptome acute, cum sunt transpirația, insomnia, tremorul, anxietatea, greața și vărsăturile au fost raportate când tratamentul cu olanzapină s-a întrerupt brusc.

⁸ În studii 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 și care aveau valori inițiale normale ale prolactinei.

Expunerea de lungă durată (cel puțin 48 săptămâni)

Proporția pacienților care au prezentat 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 privind grupurile speciale de pacienți

În studiile clinice la pacienții vârstnici cu demență, tratamentul cu olanzapină s-a 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 administrarea de olanzapină la acest grup de pacienți au fost tulburările de mers și căderile. Frecvent s-au observat pneumonie, creșterea temperaturii corporale, 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 pacienții cu manie bipolară, terapia asociată cu valproat și olanzapină a dus la o incidență de 4,1% a neutropeniei; un factor favorizant ar putea fi concentrațiile plasmatice crescute ale valproatului. Olanzapina administrată cu valproat sau litiu a dus la creșterea frecvenței ($\geq 10\%$) tremorului, xerostomiei, apetitului alimentar și creșterii în greutate. De asemenea, frecvent au fost observate tulburări de vorbire. În timpul tratamentului cu olanzapină în asociere cu litiu sau divalproex, s-a produs o creștere de $\geq 7\%$ a greutatei corporale față de valoarea inițială la 17,4% dintre pacienți aflați în faza tratamentului acut (până la 6 săptămâni). Tratamentul de lungă durată cu olanzapină (peste 12 luni) pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară a fost asociat cu o creștere de $\geq 7\%$ a greutatei corporale față de valoarea inițială la 39,9% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Cu toate că nu au fost efectuate studii menite să compare adolescenții cu adulții, datele din studiile clinice la adolescenți au fost comparate cu cele ale adulților.

Următorul tabel prezintă pe scurt reacțiile adverse raportate cu frecvență mai mare la pacienții adolescenți (cu vârsta între 13-17 ani) decât la pacienții adulți sau reacții adverse observate numai în cadrul studiilor clinice de scurtă durată la adolescenți. Creșterea semnificativă clinic a greutatei corporale ($\geq 7\%$) pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de adulții care au avut expuneri comparabile. Amploarea creșterii ponderale și proporția pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii de lungă durată (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
<i>Foarte frecvente:</i> creștere în greutate ⁹ , creștere a valorilor trigliceridelor ¹⁰ , creștere a apetitului alimentar.
<i>Frecvente:</i> valori crescute ale colesterolului ¹¹
Tulburări ale sistemului nervos
<i>Foarte frecvente:</i> sedare (inclusiv: hipersomnie, letargie, somnolență)

Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> xerostomie
Tulburări hepatobiliare <i>Foarte frecvente:</i> creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice (ALAT/ASAT; vezi pct. 4.4)
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente:</i> scădere a bilirubinei totale, creștere a GGT, creștere a valorilor plasmaticice ale prolactinei ¹²

⁹ În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea ponderală $\geq 7\%$ 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.

¹⁰ Observată 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 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).

¹¹ Observată 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 în condiții de repaus alimentar de la valori limită ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹² Creșterea valorilor plasmaticice ale prolactinei a fost raportată 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 al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidența $>10\%$) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și reducerea nivelului de conștiență, 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, aritmie cardiacă ($< 2\%$ 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 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 (adică spălături gastrice, administrarea de cărbune activat). S-a demonstrat că administrarea concomitentă a cărbunelui activat reduce biodisponibilitatea 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 a colapsului circulator și susținerea funcției respiratorii. Nu trebuie utilizate adrenalina, dopamina sau alte medicamente simpatomimetice cu activitate beta-agonistă pentru că beta-stimularea poate agrava hipotensiunea arterială. Pentru depistarea posibilelor

aritmii, trebuie luată în considerare monitorizarea cardiovasculară. Supravegherea și monitorizarea medicală strictă trebuie să continue până când pacientul este recuperat din punct de vedere clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diazepine, oxazepine, tiazepine, codul ATC N05AH03.

Olanzapina este un antipsihotic, antimaniacal și stabilizator al dispoziției 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 nmetri) pentru serotonină 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopamină D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, colinergici, muscarinici m₁-m₅, alfa₁ adrenergici și pentru receptorii histaminergici H₁. Studiile comportamentale cu olanzapină la animale au evidențiat că aceasta prezintă antagonism 5-HT serotonergic, dopaminergic și colinergic, în concordanță cu profilul legării de receptori. La modelele *in vitro*, olanzapina a demonstrat o afinitate mai mare pentru receptorii serotonergici 5-HT₂ decât pentru receptorii dopaminergici D₂ și, la modelele *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 totodată acțiune slabă asupra căilor striatate (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 determină un răspuns crescut într-un test "anxiolitic".

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

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

Într-un studiu comparativ, dublu-orb, multinațional, care a inclus 1481 pacienți cu schizofrenie, tulburare schizoafectivă și tulburări asociate având diferite grade de simptome depresive asociate (valoare medie 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 întreruperea acestuia a demonstrat o îmbunătățire a acestui scor ($p=0,001$) semnificativă din punct de vedere statistic în grupul tratat cu olanzapină (-6,0) comparativ cu grupul tratat cu halopridol (-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 timp de 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 pacienții 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 durată de 12 luni, la pacienții 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 criteriului principal final de evaluare, 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 pacienții aflați în remisie după un tratament cu olanzapină în asociere cu litiu și care au fost apoi randomizați cu olanzapină sau litiu în monoterapie, olanzapina nu a fost semnificativ statistic inferioară față de litiu din punct de vedere al criteriului principal final de evaluare, recurența tulburării bipolare (olanzapina 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, stabiliți cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (valproat sau litiu), asocierea de lungă durată dintre olanzapină și litiu sau valproat nu a fost semnificativ statistic superioară monoterapiei cu litiu sau valproat în întârzierea recurenței tulburării bipolare, definită conform criteriilor diagnostice.

Copii și adolescenți

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), care au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina a fost utilizată într-un interval de dozaj flexibil începând de la 2,5 și ajungând la 20 mg pe zi. În timpul tratamentului cu olanzapină, adolescenții au prezentat creștere ponderală semnificativă, comparativ cu adulții. Amploarea modificărilor privind valorile în condiții de repaus alimentar 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 privind menținerea efectului și datele privind siguranța în administrarea de lungă durată sunt limitate (vezi pct. 4.4 și 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

La vârstnicii sănătoși (cu vârsta de cel puțin 65 de ani), comparativ cu subiecții mai tineri, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost mai lung (51,8 ore comparativ cu 33,8 ore) și clearance-ul a fost mai mic (17,5 l/oră comparativ cu 18,2 l/oră). Variabilitatea farmacocinetică observată la vârstnici se încadrează în intervalul de variație pentru subiecții mai tineri. La 44 de pacienți cu schizofrenie, cu vârsta > 65 de ani, dozele de la 5 până la 20 mg pe zi nu s-au asociat cu vreun 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 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) 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 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 s-a evidențiat că aproximativ 57% din olanzapina marcată radioactiv s-a regăsit în urină, în principal sub formă de metaboliți.

La subiecții 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 scăzut, comparativ cu subiecții nefumători sănătoși (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 scăzut (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 mică comparativ cu variabilitatea interindividuală generală.

Într-un studiu la subiecții aparținând rasei albe, 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 (după doză unică)

Semnele de toxicitate orală la rozătoare au fost cele caracteristice pentru neurolepticele cu potență mare: hipoactivitate, comă, tremor, convulsii clonice, salivă și scădere ponderală. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoareci) și 175 mg/kg (șobolani). 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, dozele orale unice de până la 100 mg/kg au determinat o stare de prostrație și, la doze mai mari, semiconștientă.

Toxicitate după doze repetate

În studii cu durata de până la trei luni la șoarece și de până la un an la șobolani și câini, efectele predominante au fost deprimarea SNC, efectele anticolinergice și tulburările hematologice periferice. Ca efect al deprimării SNC se dezvoltă toleranța. La doze mari, parametrii de creștere au fost scăzuți. La șobolani, efectele reversibile concordante cu creșterea prolactinei au inclus scăderea greutății ovarelor și uterului, precum 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 scăderi dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoarece și scăderi nespecifice ale numărului leucocitelor circulante la șobolani; 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 (expunerea totală la olanzapină [aria de sub curbă] de 12-15 ori mai mare decât pentru doza de 12 mg pe zi la om) s-a dezvoltat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie nu au existat reacții adverse asupra celulelor progenitoare și proliferative din măduva osoasă.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Olanzapina nu are efecte teratogene. La șobolanii masculi sedarea a afectat performanța funcției de reproducere. Perioada fertilă a fost afectată la doze de 1,1 mg/kg (de trei ori mai mari decât doza maximă la om) și parametrii funcției de reproducere au fost influențați la șobolanii cărora li s-au administrat doze de 3 mg/kg (de 9 ori doza maximă la om). La puii femelelor de șobolani cărora li s-au

administrat olanzapină, s-au constatat întârzieri ale dezvoltării fetale și reduceri tranzitorii ale activității puilor.

Mutagenitate

Olanzapina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen într-o întreagă 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 șobolani, s-a concluzionat că olanzapina nu este carcinogenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Hidroxipropilceluloză de joasă substituție

Stearat de magneziu

Film:

[Lapozan 5 mg și 10 mg comprimate filmate]

Oprady II 33G28707 constând din:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Lactoză monohidrat

Macrogol 3000

Triacetină

[Lapozan 15 mg comprimate filmate]

Oprady 04F50669 constând din:

Hipromeloză

Macrogol 6000

Dioxid de titan (E 171)

Carmin indigo (E 132)

Albastru stălucitor FCF (E 133)

Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Lapozan sunt disponibile în cutii cu 7, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56 sau 70 comprimate filmate în blistere din Al/Al.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos str., P.O. Box 51409, Limassol CY 3505, Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8167/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09

8168/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09

8169/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2015