

**Rezumatul caracteristicilor produsului**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Olanzapină Teva 5 mg comprimate filmate  
Olanzapină Teva 10 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

**5 mg**

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 116,6 mg și lecitină de soia (E 322) 0,128 mg.

**10 mg**

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 233,2 mg și lecitină de soia (E 322) 0,256 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

**5 mg**

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albă, cu diametru de 8 mm, marcate cu "O1" pe o față.

**10 mg**

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albă, cu diametru de 10 mm, marcate cu "O3" pe o față.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicații terapeutice**

Adulți

Olanzapina este indicată pentru tratamentul schizofreniei.

Olanzapina este eficientă 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

### Doze

#### 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.

Olanzapina se poate administra în prezența alimentelor, deoarece acestea nu afectează absorbția.

Se scad gradual dozele de olanzapină atunci când se dorește întreruperea ei.

#### Grupe speciale de 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 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 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. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă prin fumat. Se recomandă monitorizare clinică și, dacă este cazul, creșterea dozei de olanzapină (vezi pct 4.5).

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, 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*

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).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, arahide sau soia 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.

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

Olanzapina nu este recomandată pentru utilizare la pacienți cu psihoză asociată demenței și/sau tulburări de comportament asociate demenței, din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident vascular cerebral. În 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 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 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, mioglobinurie (rabdomioliză) 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 medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, 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.

#### Alterări ale profilului lipidic

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 medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, 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, ALT, 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  $<0,1\%$ ) 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]  $\geq 500$  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, 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 reducerea 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. 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 (vezi pct. 4.8 și 5.1).

## Excipienți

### Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### Lecitină de soia (E322)

Vezi pct. 4.3.

## **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: antidepressive 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 se cunosc 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**

Rezumatul profilului de siguranță

#### *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.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

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	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice si limfatice</b>				
	Eozinofilie Leucopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Trombocitopenie <sup>11</sup>	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
		Hipersensibilitate <sup>11</sup>		
<b>Tulburări metabolice si de nutriție</b>				
Creștere ponderală <sup>1</sup>	Concentrații crescute ale colesterolului <sup>2,3</sup> Concentrații crescute ale glucozei <sup>4</sup> Concentrații crescute ale trigliceridelor <sup>2,5</sup> Glicozurie Apetit alimentar crescut	Apariția sau agravarea diabetului zaharat asociat ocazional cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) <sup>11</sup>	Hipotermie <sup>12</sup>	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>				
Somnolență	Amețeală Acatizie <sup>6</sup> Parkinsonism <sup>6</sup> Diskinezie <sup>6</sup>	Convulsii în majoritatea cazurilor în care s-a raportat un risc de convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor <sup>1</sup>  Distonie (incluzând mișcări oculogire) <sup>11</sup>	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) <sup>12</sup> Simptome determinate de întreruperea tratamentului <sup>1,7,12</sup>	



		Diskinezie tardivă <sup>11</sup> Amnezie <sup>9</sup> Disartrie Balbism Sindromul picioarelor neliniștite <sup>11</sup>		
<b>Tulburări cardiace</b>				
		Bradycardie Prelungirea intervalului QT <sub>c</sub> (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Tulburări vasculare</b>				
Hipotensiune arterială ortostatică <sup>10</sup>		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct. 4.4)		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii, incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală <sup>9</sup> Hipersecreție salivară <sup>11</sup>	Pancreatită <sup>11</sup>	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale concentrațiilor serice ale transaminazelor hepatice (ALT, AST), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând forme cu afectare hepatocelulară, forme cu colestază sau forme mixte) <sup>11</sup>	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>				

	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilizare Alopecie		Reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>				
	Artralgie <sup>9</sup>		Rabdomioliză <sup>11</sup>	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>				
		Incontinență urinară, Retenție urinară Inițierea ezitantă a micțiunii <sup>11</sup>		
<b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>				
				Sindrom de sevraj la nou-născuți (vezi pct. 4.6)
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>				
	Disfuncție erectilă la bărbați Scăderea libidoului la bărbați și femei	Amenoree Mărirea sânilor Galactoree la femei Ginecomastie/mărirea sânilor la bărbați	Priapism <sup>12</sup>	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră <sup>10</sup>			
<b>Investigații diagnostice</b>				
Concentrații plasmatică crescute ale prolactinei <sup>8</sup>	Concentrații crescute ale creatin fosfokinazei <sup>10</sup> Creșterea concentrațiilor fosfatazei alcaline <sup>11</sup> Creșterea Gamma glutamiltransferazei <sup>10</sup> Creșterea acidului uric <sup>10</sup>	Creșterea concentrațiilor or bilirubinei totale		

<sup>1</sup> Creșterea ponderală, semnificativă din punct de vedere clinic, a fost observată față de valorile inițiale ale tuturor categoriilor de indici de masă corporală (IMC). După tratament de scurtă durată (durata mediană de 47 zile), creșterea ponderală  $\geq 7\%$  față de greutatea inițială a fost foarte frecventă (22.2%),

≥ 15% a fost frecventă (4.2%) și ≥ 25% a fost mai puțin frecventă (0.8%). O creștere ponderală cu ≥ 7%, ≥15% și ≥ 25% față de greutatea inițială a fost observată foarte frecvent (64.4%, 31.7% și, respectiv, 12.3%) la pacienții tratați pe termen lung (cel puțin 48 săptămâni).

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

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

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

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

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

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

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

<sup>9</sup> Eveniment advers identificat în studiile clinice în Baza de Date Integrată de Olanzapină.

<sup>10</sup> Conform evaluării valorilor măsurate în studiile clinice din Baza de Date Integrată de Olanzapină.

<sup>11</sup> Eveniment advers identificat într-o raportare spontană, de după punerea pe piață, cu frecvența determinată utilizând Baza de Date Integrată de Olanzapină.

<sup>12</sup> Eveniment advers identificat într-o raportare spontană, de după punerea pe piață, cu frecvența estimată la limita superioară a intervalului de încredere de 95% utilizând Baza de Date Integrată de Olanzapină.

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

Proporția pacienților care au înregistrat modificări nedorite, semnificative clinic ale creșterii ponderale, glicemiei, colesterolului total/LDL/HDL sau trigliceridelor, a crescut de-a lungul timpului. La pacienții adulți care au încheiat o perioadă de tratament de 9-12 luni, rata de creștere a concentrațiilor medii ale glicemiei a încetinit după aproximativ 6 luni.

#### Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

În studiile clinice la pacienții vârstnici cu demență, tratamentul cu olanzapină a fost asociat cu o incidență crescută a deceselor și a evenimentelor adverse cerebrovasculare comparativ cu placebo (vezi și pct. 4.4). Reacțiile adverse foarte frecvente asociate cu utilizarea olanzapinei la acest grup de pacienți au fost tulburările de mers și căderile. Frecvent s-au observat pneumonie, 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, agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor s-au raportat foarte frecvent și mai frecvent decât după administrarea de placebo.

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

#### 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 concepute 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 ponderală semnificativă clinic ( $\geq 7\%$ ) 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 ponderale 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 ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ )

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b> <i>Foarte frecvente:</i> creștere ponderală <sup>13</sup> , concentrații crescute de trigliceridelor <sup>14</sup> , apetit alimentar crescut. <i>Frecvente:</i> concentrații crescute ale colesterolului <sup>15</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b> <i>Foarte frecvente:</i> sedare (incluzând hipersomnie, letargie, somnolență)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b> <i>Frecvente :</i> xerostomie
<b>Tulburări hepato-biliare</b> <i>Foarte frecvente:</i> creșteri ale concentrațiilor transaminazelor hepatice (ALT/AST; vezi pct. 4.4).
<b>Investigații diagnostice</b> <i>Foarte frecvente:</i> bilirubina totală scăzută, GGT crescut, concentrații plasmatiche crescute ale prolactinei <sup>16</sup>

<sup>13</sup> După tratamentul pe termen scurt (durată mediană de 22 zile), creșterea ponderală  $\geq 7\%$  față de greutatea inițială (kg) a fost foarte frecventă (40,6%), cu  $\geq 15\%$  față de greutatea inițială a fost frecventă (7,1%) și cu  $\geq 25\%$  față de greutatea inițială a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii pe

termen lung (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au prezentat creștere ponderală  $\geq 7\%$ , 55,3% au prezentat creștere ponderală  $\geq 15\%$  și 29,1% au prezentat creștere ponderală  $\geq 25\%$  față de greutatea inițială.

<sup>14</sup> Observată pentru concentrații inițiale normale în condiții de repaus alimentar ( $< 1,016$  mmol/l) care au ajuns la concentrații 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).

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

<sup>16</sup> Concentrații 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 al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

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

## **4.9 Supradozaj**

### Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (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: psiholeptice, diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine codul ATC N05AH03.

#### Efecte farmacodinamice

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<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>, dopamină D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, colinergici, muscarinici m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>, alfa<sub>1</sub> adrenergici și pentru receptorii histaminergici H<sub>1</sub>. Studiile comportamentale cu olanzapină la animale au evidențiat că aceasta prezintă antagonism 5HT serotoninergic, dopaminergic și colinergic, în concordanță cu profilul legării de receptori. La modele *in vitro*, olanzapina a demonstrat o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5HT<sub>2</sub> decât pentru receptorii dopaminergici D<sub>2</sub> și, la modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5HT<sub>2</sub> decât pentru cei D<sub>2</sub>. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având totodată 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 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<sub>2A</sub> decât a receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub>. În plus, un studiu de imagistică Tomografie Computerizată Prin Emisia Unui Singur Foton (SPECT) efectuat la pacienți cu schizofrenie a arătat că pacienții care prezintă răspuns la olanzapină au un grad de ocupare a receptorilor D<sub>2</sub> striatali mai mic decât cei care prezintă răspuns la alte antipsihotice și la risperidonă, dar comparabil cu cei care au răspuns la clozapină.

#### Eficacitate clinică

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 durata 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

Datele provenite din studiile de eficacitate controlate, efectuate la adolescenți (vârsta între 13 și 17 ani) sunt limitate la studii pe termen scurt în tratamentul schizofreniei (6 săptămâni) și al maniei asociate tulburării bipolare I (3 săptămâni), care au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina a fost utilizată într-un interval de dozaj flexibil începând de la 2,5 și ajungând la 20 mg pe zi. În timpul tratamentului cu olanzapină, adolescenții au prezentat creșteri ponderale semnificative, comparativ cu adulții. Amplasarea 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 controlate privind menținerea efectului sau datele privind siguranța în administrarea de lungă durată (vezi pct. 4.4 și 4.8). Datele privind siguranța pe termen lung sunt limitate în general la studii deschise, necontrolate.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbția

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.

### Distribuția

Legarea olanzapinei de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 93% în intervalul concentrațiilor plasmatică cuprinse între aproximativ 7 ng/ml și 1000 ng/ml. Olanzapina se leagă predominant de albumină și  $\alpha_1$ -glicoproteina-acidă.

### Metabolizarea

Olanzapina se metabolizează în ficat prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuroconjugatul, 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.

#### Eliminarea

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).

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance- ul creatininei  $\leq 10$  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.

#### Insuficiența hepatică

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

#### Fumători

La subiecții nefumători comparativ cu cei fumători (bărbați și femei), timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost prelungit (38,6 ore 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, salivatie 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, semiconștiență.

### 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 greutateii 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 [ASC] 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

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Stearat de magneziu

#### Film

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E 171)  
Talc  
Lecitină de soia (E 322)  
Gumă Xantan (E 415)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din Al/Al  
Flacoane din PEÎD cu capac din PEJD prevăzut cu desicant.

### Mărimea ambalajelor

Blistere cu 7, 14, 28, 30, 35, 56 și 70 comprimate filmate.

Flacoane cu 100 și 250 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**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Olanzapină Teva 5 mg comprimate filmate: 8205/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09

Olanzapină Teva 10 mg comprimate filmate: 8206/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09

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

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2021