

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olanzapină Terapie 5 mg comprimate orodispersabile

Olanzapină Terapie 10 mg comprimate orodispersabile

Olanzapină Terapie 15 mg comprimate orodispersabile

Olanzapină Terapie 20 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat orodispersabil conține, de asemenea, aspartam 1,5 mg.

Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat orodispersabil conține, de asemenea, aspartam 3,0 mg.

Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat orodispersabil conține, de asemenea, aspartam 4,5 mg.

Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat orodispersabil conține, de asemenea, aspartam 6,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil

Olanzapină Terapie 5 mg comprimate orodispersabile: comprimate rotunde, de culoare galben deschis până la galben, usor marmorate, marcate cu 'OV1' pe o față și netede pe cealaltă față.

Olanzapină Terapie 10 mg comprimate orodispersabile: comprimate rotunde, de culoare galben deschis până la galben, usor marmorate, marcate cu 'OV2' pe o față și netede pe cealaltă față.

Olanzapină Terapie 15 mg comprimate orodispersabile: comprimate rotunde, de culoare galben deschis până la galben, usor marmorate, marcate cu 'OV3' pe o față și netede pe cealaltă față.

Olanzapină Terapie 20 mg comprimate orodispersabile: comprimate rotunde, de culoare galben deschis până la galben, usor marmorate, marcate cu 'OV4' pe o față și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată pentru tratamentul schizofreniei.

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

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

Olanzapina este indicată pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburări bipolare, 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 se continuă 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 tulburării bipolare, 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 independent de orarul meselor, deoarece absorbția nu este afectată de alimente. La întreruperea tratamentului cu olanzapină, trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei.

Comprimatele orodispersabile de Olanzapină Terapie trebuie introduse în gură, unde se vor dizolva rapid în salivă, astfel încât comprimatele pot fi înghițite cu ușurință. Este dificil ca un comprimat orodispersabil să fie îndepărtat din gură în stare intactă. Deoarece comprimatele orodispersabile sunt fragile, ele trebuie administrate imediat după deschiderea blisterului. Alternativ, comprimatele pot fi dizolvate într-un pahar plin cu apă sau alte băuturi potrivite (suc de portocale, suc de mere, lapte sau cafea), imediat înainte de administrare.

Comprimatele orodispersabile de olanzapină sunt bioechivalente cu comprimatele filmate de olanzapină, cu viteză și grad de absorbție similare. Au aceeași frecvență de administrare a dozei similară comprimatelor filmate de olanzapină. Comprimatele orodispersabile de olanzapină pot fi utilizate ca alternativă la comprimatele filmate de olanzapină.

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 și pct. 4.4).

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Fumători

Nu este necesar ca doza inițială și dozele terapeutice să fie modificate de rutină la nefumători, comparativ cu fumătorii. Metabolismul olanzapinei poate fi indus prin fumat. Monitorizarea clinică este recomandată și creșterea dozei de olanzapină poate fi luată în considerare dacă este necesar (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 și pct. 4.5 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. În studiile clinice de scurtă durată la pacienții adolescenți s-a raportat o magnitudine mai mare a creșterii în greutate, a alterărilor valorilor 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 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 a fi utilizată în tratamentul pacienților cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident cerebrovascular. 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 predispozanți la creșterea mortalității pentru această grupă de pacienți includ vârsta (peste 65 ani), disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu, pneumonia, cu sau fără aspirație) 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 pre-existenți. 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 în tratamentul psihozelor asociate agoniștilor dopaminergici 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 comparativ 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 rămână cu aceleași doze 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 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 valorilor creatinfosfokinazei, mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. Dacă bolnavul prezintă semne și simptome care indică SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă 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 preexistent, ocazional asociată cu cetoacidoză sau comă, inclusiv câteva 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 recomandările privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu măsurarea glucozei din sânge la momentul inițial, la 12 săptămâni după începerea tratamentului cu olanzapină și ulterior, anual. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv Olanzapină Terapie, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și astenie), iar la pacienții cu diabet zaharat și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizare clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat, de exemplu la momentul inițial, la 4, 8 și 12 săptămâni după începerea tratamentului cu olanzapină și, ulterior, trimestrial.

Modificări 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 valorilor lipidelor trebuie să fie abordate terapeutic corespunzător, în special la pacienții cu dislipidemii și la pacienții cu factori de risc pentru apariția dislipidemiilor. Pacienții tratați cu oricare medicamente antipsihotice, inclusiv Olanzapină Terapie, trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatice a lipidelor în concordanță cu recomandările privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu la momentul inițial, la 12 săptămâni după începerea tratamentului cu olanzapină și, ulterior, 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 paralic și alte afecțiuni înrudite.

Funcție hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice, ale valorilor serice ale aminotransferazelor, transaminazelor hepatice, alaninaminotransaminaza (ALT), aspartataminotransaminaza (AST), în special la începutul tratamentului. Este necesară prudență și instituită monitorizarea la pacienții cu

ALT și/sau AST crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni preexistente asociate cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând afectare hepatocelulară, colestatică sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie, la pacienții cu antecedente de deprimare/toxicitate medulară indusă de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară determinată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu afecțiuni 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, prelungirea clinic semnificativă 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 în privința evenimentelor cardiace asociate comparativ cu placebo. Cu toate acestea, este necesară prudență când olanzapina se administrează 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

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

În rapoarte de după punerea pe piață a olanzapinei, evenimentul moarte subită cardiacă a fost raportat la pacienții cu olanzapină. Într-un studiu retrospectiv observațional de tip cohortă, riscul estimat de moarte subită cardiacă la pacienții tratați cu olanzapină a fost aproximativ dublu față de cel al pacienților care nu utilizau antipsihotice. În acest studiu, riscul asociat olanzapinei a fost comparabil cu riscul asociat altor antipsihotice atipice care au fost incluse într-o analiză globală.

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 creșteri ponderală, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale valorilor prolactinei (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Fenilalanină

Comprimatele orodispersabile de Olanzapină Terapie conțin aspartam (E951), care este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător pentru persoanele cu fenilcetonurie.

Pacienții care nu pot utiliza manitol trebuie să țină cont de faptul că Olanzapină Terapie conține manitol.

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 administrarea fluvoxaminei a fost de 54% la femeii nefumătoare și de 77% la bărbații 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.

Scăderea biodisponibilității: Cărbunele activat scade 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 ca olanzapina să afecteze 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). Deci 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 QTc

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii 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. Oricum, 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.

Copiii nou-născuți expuși la antipsihotice (inclusiv olanzapina) în al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, inclusiv simptome extrapiramidale și/sau simptome de sevraj, cu severitate și durată variabile după naștere. Au existat raportări cu privire la agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, tulburări respiratorii sau tulburări de hrănire. În consecință, 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

Efectele asupra fertilității sunt necunoscute (vezi pct 5.3).

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 asociate cu utilizarea olanzapinei raportate cel mai frecvent (observate la $\geq 1\%$ dintre pacienți) în studii clinice au fost somnolența, creșterea ponderală, eozinofilia, creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozuria, creșterea

apetitului alimentar, amețeala, acatizia, parkinsonismul, leucopenia, neutropenia (vezi pct. 4.4), diskinezia, hipotensiunea arterială ortostatică, efectele anticolinergice, creșterile tranzitorii asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4), erupția cutanată tranzitorie, astenia, oboseala, pirexia, artralgia, creșterea valorilor fosfatazei alcaline, creșterea valorilor gama glutamiltransferazei, creșterea valorilor acidului uric, creșterea valorilor creatinfosfokinazei și edemele.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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 ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|---|--|---|--|--------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice | | | | |
| | Eozinofilie Leucopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰ | | Trombocitopenie ¹¹ | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | | |
| | | Hipersensibilitate ¹¹ | | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | | | |
| Creștere în greutate ¹ | Valori crescute ale colesterolului ^{2,3} Valori crescute ale glucozei ⁴ Valori crescute ale trigliceridelor ^{2,5} Glucozurie Apetit alimentar crescut | Apariția sau exacerbarea diabetului zaharat asociat ocazional cu cetoacidoză sau comă, incluzând unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) ¹¹ | Hipotermie ¹² | |
| 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 ¹¹ Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Dizartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹ | Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² Simptomatologie determinată de întreruperea tratamentului ^{7, 12} | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | | | |
| | | Epistaxis ⁹ | | |
| Tulburări cardiace | | | | |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | | Bradycardie Prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4) | Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) | |
| Tulburări vasculare | | | | |
| Hipotensiune arterială ortostatică ¹⁰ | | Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) vezi pct. 4.4 | | |
| Tulburări gastrointestinale | | | | |
| | Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie | Distensie abdominală ⁹ Sialoree ¹¹ | Pancreatită ¹¹ | |
| Tulburări hepatobiliare | | | | |
| | Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALT, AST), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4) | | Hepatită (incluzând afectare hepatocelulară, colestatică sau prin mecanism mixt) ¹¹ | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | | | |
| | Erupție cutanată tranzitorie | Reacții de fotosensibilizare Alopecie | | Reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | | | |
| | Artralgie ⁹ | | Rabdomioliză ¹¹ | |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | | |
| | | Incontinență urinară Retenție urinară Inițierea ezitantă a micțiunii ¹¹ | | |
| Sarcină, puerperium și afecțiuni perinatale | | | | |
| | | | | Sindrom de sevrăj la nou- născut (vezi pct. 4.6) |
| Tulburări ale aparatului genital și ale sânului | | | | |
| | Disfuncție erectilă la bărbați Libido scăzut la bărbați și femei | Amenoree Mărirea de volum a sânilor Galactoree la femei Ginecomastie/mărirea de volum a sânilor la bărbați | Priapism ¹² | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | | |
| | Astenie Oboseală | | | |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | Edeme Pirexie ¹⁰ | | | |
| Investigații diagnostice | | | | |
| Concentrații plasmatică crescute ale prolactinei ⁸ | Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatinfosfokinazei ¹¹ Creșterea valorilor gama glutamiltransferazei ¹⁰ Creșterea valorilor acidului uric ¹⁰ | Creșterea valorilor bilirubinei totale | | |

¹ Creșterea semnificativă în greutate a fost observată indiferent de valorile inițiale ale Indicilor de masă corporală (IMC). În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană de 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 în greutate $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ și $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială au fost foarte frecvente (64,4%, 31,7% și respectiv 12,3%).

² Creșterile medii ale valorilor 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/l) la valori crescute ($\geq 6,2$ mmol/l) 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 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 plasmatică ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină, care aveau valori inițiale normale ale prolactinei. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost în general ușoare și au rămas sub dublul valorii maxime a intervalului de valori normale.

⁹ Eveniment advers identificat în studiile clinice din Olanzapine Integrated Database.

¹⁰ Așa cum a fost evaluat prin măsurarea valorilor în studiile clinice din Olanzapine Integrated Database.

¹¹ Eveniment advers identificat din raportările spontane după punerea pe piață a olanzapinei, cu frecvență determinată utilizând Olanzapine Integrated Database.

¹² Eveniment advers identificat din raportările spontane după punerea pe piață a olanzapinei, cu frecvență estimată la limita superioară a 95% interval de încredere utilizând Olanzapine Integrated Database.

Expunerea de lungă durată (cel puțin 48 săptămâni)

Proporția pacienților care au prezentat modificări nedorite, semnificative clinic ale creșterii ponderale, 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 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, 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 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, creșterii apetitului alimentar și creșterii ponderale. 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 greutateii corporale față de valoarea inițială la 17,4% dintre pacienții 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 greutateii 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 greutateii 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 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 reacțiilor adverse enumerate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

| |
|--|
| Tulburări metabolice și de nutriție |
|--|

| |
|--|
| <p><i>Foarte frecvente:</i> Creștere în greutate¹³, creștere a valorilor trigliceridelor¹⁴, creștere a apetitului alimentar.</p> <p><i>Frecvente:</i> Valori crescute ale colesterolului¹⁵.</p> |
| <p>Tulburări ale sistemului nervos</p> <p><i>Foarte frecvente:</i> Sedare (incluzând: hipersomnie, letargie, somnolență).</p> |
| <p>Tulburări gastrointestinale</p> <p><i>Frecvente:</i> Xerostomie</p> |
| <p>Tulburări hepatobiliare</p> <p><i>Foarte frecvente:</i> Creștere a valorilor plasmaticice ale aminotransferazelor hepatice (ALT/AST; vezi pct. 4.4).</p> |
| <p>Investigații diagnostice</p> <p><i>Foarte frecvente:</i> Scădere a bilirubinei totale, creștere a GGT, creștere a valorilor plasmaticice ale prolactinei¹⁶.</p> |

¹³ În urma tratamentului pe termen scurt (durata medie 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.

¹⁴ 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 modificări ale 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).

¹⁵ Modificările valorilor inițiale normale ale colesterolului în condiții de repaus alimentar ($< 4,39$ mmol/l) la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost observate frecvent. 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.

¹⁶ 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
[Website: www.anm.ro](http://www.anm.ro).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidența $>10\%$) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și 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 cardio-pulmonar. S-au raportat cazuri letale în urma unui supradozaj acut de numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradozaj

acut de aproximativ 2 g de olanzapină administrată oral.

Tratamentul supradozajului

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

Trebuie instituit tratament simptomatic și monitorizarea funcțiilor vitale în funcție de starea clinică, incluzând tratamentul hipotensiunii arteriale și a colapsului circulator și susținerea funcției respiratorii. Nu se vor utiliza adrenalină, dopamină 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: antipsihotice, 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 nmoli) serotoninergici 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopaminergici 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 serotoninergic, dopaminergic și colinergic, în concordanță cu profilul legării de receptori. Pe modele *in vitro*, olanzapina a demonstrat o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5-HT₂ decât pentru receptorii dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5-HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având 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 de tomografie cu emisie de pozitroni (TEP) la voluntari sănătoși au evidențiat, pentru o doză orală unică (10 mg) de olanzapină un grad de ocupare mai mare a receptorilor 5-HT_{2A} decât a receptorilor dopaminergici D₂. În plus, un studiu de imagistică SPECT la pacienți cu schizofrenie a arătat că pacienții care răspund la olanzapină au un grad de ocupare a receptorilor D₂ 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 controlate cu placebo, 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 ale simptomelor negative, cât și ale celor 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 ($p=0,001$) semnificativ statistic în grupul tratat cu olanzapină (-6,0) comparativ cu grupul tratat cu haloperidol (-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 la 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 la 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, stabilizați 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 de eficacitate controlate la adolescenți (vârsta între 13 și 17 ani) sunt limitate la studii de scurtă durată cu olanzapină administrată oral în tratamentul schizofreniei (6 săptămâni) și al maniei asociate tulburării bipolare de tip I (3 săptămâni), care au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina a fost utilizată într-un dozaj flexibil începând de la 2,5 și ajungând la 20 mg pe zi. În timpul tratamentului cu olanzapină, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate, 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 controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța administrării de lungă durată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Informația privind siguranța administrării de lungă durată este limitată, în primul rând, la date necontrolate din studiu clinic deschis.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatele orodispersabile de olanzapină sunt bioechivalente cu comprimatele filmate de olanzapină, cu rată și grad de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile de olanzapină pot fi utilizate ca alternativă la comprimatele filmate de olanzapină.

Absorbție

Olanzapina prezintă absorbție bună 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.

Distribuție

Legarea olanzapinei de proteinele plasmatică este de 93% pentru intervalul de concentrații între 7-1000 ng/ml. Olanzapina se leagă predominant de albumină și de α_1 -acid-glicoproteină.

Metabolizare

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.

Eliminare

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 (cu vârsta de cel puțin 65 de ani) sănătoși, comparativ cu subiecții mai tineri, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost mai lung (51,8 ore comparativ cu 33,8 ore) 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).

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei ≤ 10 ml/min) comparativ cu subiecții sănătoși, nu au existat diferențe semnificative privind timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (37,7 ore 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 ca metaboliți.

Insuficiența hepatică

Un studiu restrâns efectuat la 6 pacienți cu funcție hepatică alterată cu ciroză cu manifestări clinice semnificative (clasificare Childs Pugh A (n = 5) și B (n = 1)) a demonstrat un efect minim asupra farmacocineticii olanzapinei administrată oral (doză unică de 2,5 – 7,5 mg): subiecții cu afectare hepatică ușoară până la moderată au clearance-ul sistemic ușor crescut și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai scurt comparativ cu subiecții fără afectare hepatică (n = 3). Au fost mai mulți fumători printre subiecții cu ciroză (4/6; 67%), decât printre subiecții fără afectare hepatică (0/3; 0%).

Fumat

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

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

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

Copii și adolescenți

Adolescenți (vârsta între 13 și 17 ani): farmacocinetica olanzapinei este similară la adolescenți și adulți. În studiile clinice, expunerea medie la olanzapină a fost cu aproximativ 27% mai mare la adolescenți. Diferențele demografice dintre adolescenți și adulți includ o greutate corporală medie mai mică și faptul că mai puțini adolescenți erau fumători. Este posibil ca asemenea factori să contribuie la o expunere medie mai mare observată 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 a creșterii în greutate. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoareci) și de 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 reducerea 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 reduceri dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoareci și reduceri 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

Manitol (E 421)
Crospovidonă tip B
Aspartam (E 951)
Talc

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al.

Marimea ambalajului:

5 mg: cutii cu 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56 și 70 comprimate orodispersabile.

10 mg: cutii cu 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56 și 70 comprimate orodispersabile.

15 mg: cutii cu 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56 și 70 comprimate orodispersabile.

20 mg: cutii cu 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56 și 70 comprimate orodispersabile.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr. 124,

Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5 mg: 8294/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

10 mg: 8295/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

15 mg: 8296/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

20 mg: 8297/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023