

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține olanzapină 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține aspartam 0,23 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “B” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată în tratamentul schizofreniei.

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

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

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

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară:

Doza inițială recomandată este de 10 mg/zi.

Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză. Tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, cu medicație suplimentară, în funcție de indicațiile terapeutice, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție.

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

absorbția nu este afectată de alimente. La întreruperea tratamentului cu olanzapină trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Fumători

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dozelor să fie modificate în mod obișnuit la nefumători comparativ cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare o creștere a 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 (sex feminin, vârsta înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență. (Vezi și pct. 4.5 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

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

În cazul în care este necesară creșterea dozelor cu câte 2,5 mg atunci este indicată utilizarea comprimatelor de Olanzapină 2,5 mg.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Psihoza asociată demenței și/sau alte tulburări de comportament

Olanzapina nu este recomandată la pacienți cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident cerebrovascular. În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni) la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani) cu psihoze și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a înregistrat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența crescută a deceselor nu a fost asociată cu doza de olanzapină administrată (doza medie zilnică 4,4 mg) sau cu durata tratamentului. Factorii de risc care pot predispuce această grupă de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta >65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia de aspirație sau cu altă etiologie) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate

acestea, independent de factorii de risc enumerați, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

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

Boala Parkinson

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

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

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

Hiperglicemie și diabet zaharat

Rar s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat preexistent, asociate mai puțin frecvent cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat creșterea inițială a greutății corporale care poate fi un factor predispozant. Se recomandă o monitorizare clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu măsurarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi anual. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (de exemplu polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții cu diabet zaharat și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat, de exemplu la inițierea tratamentului, la 4, 8 și la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Alterări ale profilului lipidic

În studiile clinice controlate placebo s-au observat alterări nedorite ale profilului lipidic în rândul pacienților tratați cu olanzapină (vezi pct. 4.8). Alterările profilului lipidic trebuie abordate după cum este indicat din punct de vedere clinic, în special la pacienții cu dislipidemii precum și la pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor lipidice. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatice a lipidelor în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi la 5 ani.

Activitate anticolinergică

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

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice, alanin transferaza (ALAT) și aspartat transferaza (ASAT), în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori serice ale ALAT și/sau ASAT crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni preexistente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie, la pacienții cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinate de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative. În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat s-a raportat frecvent neutropenie (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

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

Intervalul QT

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

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$). 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 tromboembolism venos, toți factorii de risc posibili de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Activitatea generală asupra SNC

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

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant. La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat 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 mai mică, semnificativă statistic, a diskineziei iatrogene. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient tratat cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea medicamentului. Simptomele se pot accentua în timp sau apar chiar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială posturală

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rar hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Moarte subită de etiologie cardiacă

În rapoarte de după punerea pe piață cu olanzapină, evenimentul moarte subită de etiologie cardiacă a fost raportat la pacienții cu olanzapină. Într-un studiu observațional de tip cohortă, retrospectiv, riscul estimat de moarte subită de etiologie 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. Studii efectuate la pacienți în vârstă de 13-17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creștere în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale valorilor prolactinei (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Fenilalanină

Comprimatele de Olazax conțin aspartam care este o sursă de fenilalanină. Aceasta poate fi dăunătoare persoanelor cu fenilcetonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Interacțiuni potențiale care afectează olanzapina

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

Inducția CYP1A2

Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate reduce concentrațiile olanzapinei. S-a observat numai creșterea ușoară până la moderată a clearance-ului olanzapinei. Consecințele clinice sunt, probabil, limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, se poate lua în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

Inhibiția CYP1A2

S-a evidențiat că fluvoxamina, un inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolizarea olanzapinei. Creșterea medie a C_{max} a olanzapinei după fluvoxamină a fost de 54% la femeile nefumătoare și de 77% la bărbații fumători. Creșterea medie a ASC a olanzapinei, a fost de 52%, respectiv 108%. La pacienții care folosesc fluvoxamină sau orice alți inhibitori ai CYP1A2, cum ar fi ciprofloxacina, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de olanzapină. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de olanzapină dacă se instituie un tratament cu un inhibitor de CYP1A2.

Reducerea biodisponibilității

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

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

Potențialul ca olanzapina să afecteze alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecti ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzime CYP450 (de exemplu, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Astfel, nu se așteaptă o interacțiune specială, fapt verificat prin studiile *in vivo*, în care nu s-a constatat inhibarea metabolizării următoarelor substanțe active: antidepressive triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarină (CYP2C9), teofilină (CYP1A2) sau diazepam (CYP3A4 și CYP2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni atunci când a fost asociată cu litiiu 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 pacienți cu boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QTc

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Copii nou-născuți 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 pot varia după naștere 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 lapte. Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la concentrația de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină de la mamă (mg/kg).

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

Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece olanzapina poate produce somnolență și amețeli, pacienții trebuie avertizați în legătura cu operarea utilajelor, inclusiv a 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, creșterea în greutate, eozinofilia, creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozuria, creșterea apetitului alimentar, amețelile, 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, fatigabilitatea, febra, artralgia, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil transferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută și edemele.

Lista reacțiilor adverse prezentată 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 listate 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 ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), 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, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) ¹¹	Hipotermie ¹²	
Tulburări ale sistemului nervos				
Somnolență	Amețeli Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶ Diskinezie ⁶	Convulsii în majoritatea cazurilor în care s-a raportat un risc de convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹ Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² Simptomatologie dată de întreruperea tratamentului ^{7 12}	

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
		Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹		
Tulburări cardiace				
		Bradicardie Prelungirea intervalului QT _c (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) ¹¹	
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială ortostatică ¹⁰		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct.4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
		Epistaxis ⁹		
Tulburări gastro-intestinale				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală ⁹ Hipersecreție salivară ¹¹	Pancreatită ¹¹	
Tulburări hepatobiliare				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT, ASAT), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt) ¹¹	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilitate Alopecie		Reacții la medicament asociate 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		

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
		micțiunii ¹¹		
Afecțiuni în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				
				Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct.4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului				
	Disfuncții erectile la bărbați Scăderea libidoului la bărbați și femei	Amenoree Mărirea în volum a sânilor Galactoree la femei Ginecomastie/mărirea în volum a sânilor la bărbați	Priapism ¹²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră ¹⁰			
Investigații diagnostice				
Concentrații plasmatică crescute ale prolactinei ⁸	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatin fosfokinazei ¹¹ Creșterea Gamma glutamiltransferazei ¹⁰ Creșterea acidului uric ¹⁰	Creșterea valorilor bilirubinei totale		

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

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

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

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

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

limită ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

⁶În studii clinice, incidența parkinsonismului și distoniei la pacienții tratați cu olanzapină a fost mai mare numeric, dar nu a fost semnificativ statistic diferită față de placebo. Pacienții tratați cu olanzapină au prezentat o incidență mai mică a parkinsonismului, 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 puțin diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

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

⁸În studii clinice cu durata de până la 12 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină și care aveau valori inițiale normale ale prolactinei. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost în general ușoare și au rămas sub dublu valorii maxime a intervalului de valori normale.

⁹Eveniment advers identificat în studiile clinice în Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹⁰Conform evaluării valorilor măsurate în studiile clinice din Baza de Date Integrată de Olanzapină.

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

¹²Eveniment 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.

Expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni)

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

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

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

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

Într-un studiu clinic la pacienți cu manie bipolară, terapia asociată cu valproat și olanzapină a dus la o incidență de 4,1% a neutropeniei; un factor potențial care a contribuit la aceasta este concentrația plasmatică crescută a valproatului. Olanzapina administrată cu litu sau valproat a dus la creșterea frecvenței ($\geq 10\%$) tremorului, xerostomiei, creșterii apetitului alimentar și creșterii în greutate. De asemenea, s-au raportat frecvent tulburări de vorbire. În timpul tratamentului cu olanzapină în asociere cu litu sau divalproex, în faza tratamentului acut (până la 6 săptămâni) la 17,4% dintre pacienți s-a produs o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de valoarea inițială. Tratamentul îndelungat cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea

recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară s-a asociat la 39,9% dintre pacienți cu o creștere de $\geq 7\%$ a greutateii corporale față de momentul inițierii tratamentului.

Copii și adolescenți

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

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de pacienții adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor pe termen scurt la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă din punct de vedere clinic ($\geq 7\%$) pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de adulții ce au avut expuneri comparabile. Amploarea creșterii în greutate și proporția pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni) decât în cazul expunerilor de scurtă durată.

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

Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente:</i> Creștere în greutate ¹³ , creștere a concentrației trigliceridelor ¹⁴ , apetit alimentar crescut. <i>Frecvente:</i> Valori crescute ale colesterolului ¹⁵ .
Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente:</i> Sedare (incluzând hipersomnie, letargie, sedare, somnolență).
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> Xerostomie.
Tulburări hepatobiliare <i>Foarte frecvente:</i> Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT/ASAT, vezi pct. 4.4).
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente:</i> Scădere a bilirubinei totale, creștere a GGT, valori plasmatice crescute ale prolactinei ¹⁶ .

¹³În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea $\geq 15\%$ față de masa corporală inițială a fost frecventă (7,1%), iar creșterea $\geq 25\%$ a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au câștigat în greutate $\geq 7\%$, 55,3% au câștigat $\geq 15\%$ și 29,1% au câștigat în greutate $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială.

¹⁴Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,016$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁵Observată frecvent pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 4,39$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁶Concentrații 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**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidența >10%) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și pierderea conștienței, de la sedare până la comă.

Alte manifestări semnificative de supradozaj sunt delir, convulsii, comă, sindrom neuroleptic malign posibil, deprimare respiratorie, aspirație, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradozaj) și stop cardiopulmonar. 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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine, cod 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 nM) pentru serotonină 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; pentru dopamină D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptori colinergici muscarinici M₁-M₅; pentru receptori α_1 adrenergici; pentru receptori histaminergici H₁. Studiile cu privire la comportamentul animalelor efectuate cu olanzapină 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 receptori serotoninergici 5HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptori 5HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, acțiune slabă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care indică reacții adverse motorii. Spre deosebire de anumite alte antipsihotice, olanzapina determină un răspuns crescut într-un test „anxiolitic”.

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

Eficacitate clinică

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

Într-un studiu comparativ, multinațional, dublu-orb, care a inclus 1481 pacienți cu schizofrenie, tulburare schizoafectivă și tulburări asociate având diferite grade de simptome depresive asociate (valoare bazală a scorului de 16,6 pe scala Montgomery-Asberg de evaluare a depresiei), o analiză secundară prospectivă a modificării scorului dispoziției de la momentul inițierii tratamentului până la încetarea acestuia a demonstrat că îmbunătățirea acestui scor ($p=0,001$) este semnificativă statistic în grupul tratat cu olanzapină (-6,0) comparativ cu grupul tratat cu haloperidol (-3,1).

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

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

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

Într-un studiu de tratament asociat, cu durata de 18 luni, la pacienți cu episoade maniacale sau mixte stabiliți cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (litiu sau valproat), 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 (cu vârsta cuprinsă 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 I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina administrată oral a fost utilizată într-un interval de doze variabil începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg/zi. În timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Amplitudinea

modificărilor valorilor colesterolului total în condiții de repaus alimentar, a colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța în administrare 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 limitată din studiu clinic deschis.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Olanzapina se metabolizează în ficat, prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuronidul, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Enzimele citocromului P450-CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-dimetil și 2-hidroximetil care, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina netransformată.

Eliminare

La voluntari sănătoși, după administrare orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olanzapinei a variat în funcție de vârstă și sex.

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

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

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) comparativ cu subiecți 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 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 %).

Fumatul

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

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

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

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 în rândul adolescenților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută (după doză unică)

Semnele de toxicitate orală la rozătoare au fost cele caracteristice pentru neurolepticele cu potență mare: hipoactivitate, comă, tremor, convulsii clonice, salivare și creștere în greutate. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoarece) 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, doze orale unice de până la 100 mg/kg au provocat o stare de prostrație și, la doze mai mari, semiconștiență.

Toxicitate după doze repetate

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

Toxicitate hematologică

La fiecare specie s-au observat efecte asupra parametrilor hematologici, incluzând reduceri dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoarece și reduceri nespecifice ale numărului leucocitelor circulante la 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 (expunere totală la olanzapină [ASC] de 12-15 ori mai mare decât pentru doza de 12 mg/zi la om) s-au dezvoltat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie nu au existat reacții adverse asupra celulelor progenitoare și proliferative din măduva osoasă.

Toxicitate asupra reproducerii

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

Mutagenitate

Olanzapina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen în întreaga gamă de teste standard, care au inclus teste de mutații bacteriene și teste *in vitro* și *in vivo* la mamifere.

Carcinogenitate

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol E 421
Celuloză microcristalină
Aspartam E 951
Crospovidonă
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al, în cutii a câte 28 & 56 comprimate.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/001 Olazax – 5 mg – comprimate – 28 comprimate
EU/1/09/597/006 Olazax – 5 mg – comprimate – 56 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11.12.2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22.08.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații suplimentare cu privire la acest produs medicamentos sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului [http: //www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 7,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține olanzapină 7,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține aspartam 0,35 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “C” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată în tratamentul schizofreniei.

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

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

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

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară:

Doza inițială recomandată este de 10 mg/zi.

Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză. Tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, cu medicație suplimentară, în funcție de indicațiile terapeutice, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție.

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

absorbția nu este afectată de alimente. La întreruperea tratamentului cu olanzapină trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Fumători

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dozelor să fie modificate în mod obișnuit la nefumători comparativ cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare o creștere a 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 (sex feminin, vârsta înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență (vezi și pct. 4.5 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

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

În cazul în care este necesară creșterea dozelor cu câte 2,5 mg atunci este indicată utilizarea comprimatelor de Olanzapină 2,5 mg.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Psihoza asociată demenței și/sau alte tulburări de comportament

Olanzapina nu este recomandată la pacienți cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident cerebrovascular.

În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni) la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani) cu psihoze și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a înregistrat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența crescută a deceselor nu a fost asociată cu doza de olanzapină administrată (doza medie zilnică 4,4 mg) sau cu durata tratamentului. Factorii de risc care pot predispune această grupă de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta > 65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu

pneumonia de aspirație sau cu altă etiologie) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate acestea, independent de factorii de risc enumerați, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

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

Boala Parkinson

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

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

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

Hiperglicemie și diabet zaharat

Rar s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat preexistent, asociate mai puțin frecvent cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat creșterea inițială a greutății corporale care poate fi un factor predispozant. Se recomandă o monitorizare clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice de exemplu măsurarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după inițierea tratamentului și apoi anual. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (de exemplu polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții cu diabet zaharat și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat de exemplu la inițierea tratamentului la 4, 8 și la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Alterări ale profilului lipidic

În studiile clinice controlate placebo s-au observat alterări nedorite ale profilului lipidic în rândul pacienților tratați cu olanzapină (vezi pct. 4.8). Alterările profilului lipidic trebuie abordate după cum este indicat din punct de vedere clinic, în special la pacienții cu dislipidemii precum și la pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor lipidice. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatică a lipidelor în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice de exemplu la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi la 5 ani.

Activitate anticolinergică

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

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice, alanin transferaza (ALAT) și aspartat transferaza (ASAT), în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori serice ale ALAT și/sau ASAT crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni preexistente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie, la pacienții cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinate de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative. În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat s-a raportat frecvent neutropenie (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

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

Intervalul QT

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

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$). 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 tromboembolism venos, toți factorii de risc posibili de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Activitatea generală asupra SNC

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

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant. La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat 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 mai mică, semnificativă statistic, a diskineziei iatrogene. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient tratat cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea medicamentului. Simptomele se pot accentua în timp sau apar chiar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială posturală

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rar hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Moarte subită de etiologie cardiacă

În rapoarte de după punerea pe piață cu olanzapină, evenimentul moarte subită de etiologie cardiacă a fost raportat la pacienții cu olanzapină. Într-un studiu observațional de tip cohortă, retrospectiv, riscul estimat de moarte subită de etiologie 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. Studii efectuate la pacienți în vârstă de 13-17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creștere în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale valorilor prolactinei (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Fenilalanină

Comprimatele de Olazax conțin aspartam care este o sursă de fenilalanină. Aceasta poate fi dăunătoare persoanelor cu fenilketonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Interacțiuni potențiale care afectează olanzapina

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

Inducția CYP1A2

Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate reduce concentrațiile olanzapinei. S-a observat numai creșterea ușoară până la moderată a clearance-ului olanzapinei. Consecințele clinice sunt, probabil, limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, se poate lua în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

Inhibiția CYP1A2

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

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

Reducerea biodisponibilității

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

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

Potențialul ca olanzapina să afecteze alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecti ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzime CYP450 (de exemplu, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Astfel, nu se așteaptă o interacțiune specială, fapt verificat prin studiile *in vivo*, în care nu s-a constatat inhibarea metabolizării următoarelor substanțe active: antidepressive triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarină (CYP2C9), teofilină (CYP1A2) sau diazepam (CYP3A4 și CYP2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni atunci 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 pacienți cu boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QTc

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Copii nou-născuți 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 pot varia după naștere 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 lapte. Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la concentrația de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină de la mamă (mg/kg). Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului cu olanzapină.

Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece olanzapina poate produce somnolență și amețeli, pacienții trebuie avertizați în legătura cu operarea utilajelor, inclusiv a 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, creșterea în greutate, eozinofilia, creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozuria, creșterea apetitului alimentar, amețelile, 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, fatigabilitatea, febra, artralgia, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil transferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută și edemele.

Lista reacțiilor adverse prezentată 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 listate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$), 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, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) ¹¹	Hipotermie ¹²	
Tulburări ale sistemului nervos				
Somnolență	Amețeli Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶ Diskinezie ⁶	Convulsii în majoritatea cazurilor în care s-a raportat un risc de convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² Simptomatologie dată de întreruperea tratamentului ^{7, 12}	

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
		Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹		
Tulburări cardiace				
		Bradicardie Prelungirea intervalului QT _c (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) ¹¹	
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială ortostatică ¹⁰		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
		Epistaxis ⁹		
Tulburări gastro-intestinale				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală ⁹ Hipersecreție salivară ¹¹	Pancreatită ¹¹	
Tulburări hepatobiliare				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT, ASAT), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt) ¹¹	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilitate Alopecie		Reacții la medicament asociate 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,		

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
		retenție urinară Inițierea ezitantă a micțiunii ¹¹		
Afecțiuni în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				
				Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct.4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului				
	Disfuncții erectile la bărbați Scăderea libidoului la bărbați și femei	Amenoree Mărirea în volum a sânilor Galactoree la femei Ginecomastie/mărirea în volum a sânilor la bărbați	Priapism ¹²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră ¹⁰			
Investigații diagnostice				
Concentrații plasmatice crescute ale prolactinei ⁸	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatin fosfokinazei ¹¹ Creșterea Gamma glutamiltransferazei ¹⁰ Creșterea acidului uric ¹⁰	Creșterea valorilor bilirubinei totale		

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

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

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

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

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

⁶În studii clinice, incidența parkinsonismului și distoniei la pacienții tratați cu olanzapină a fost mai mare numeric, dar nu a fost semnificativ statistic diferită față de placebo. Pacienții tratați cu olanzapină au prezentat o incidență mai mică a parkinsonismului, 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 puțin diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

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

⁸În studii clinice cu durata de până la 12 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină și care aveau valori inițiale normale ale prolactinei. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost în general ușoare și au rămas sub dublu valorii maxime a intervalului de valori normale.

⁹Eveniment advers identificat în studiile clinice în Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹⁰Conform evaluării valorilor măsurate în studiile clinice din Baza de Date Integrată de Olanzapină.

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

¹²Eveniment 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.

Expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni)

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

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

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

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

Într-un studiu clinic la pacienți cu manie bipolară, terapia asociată cu valproat și olanzapină a dus la o incidență de 4,1% a neutropeniei; un factor potențial care a contribuit la aceasta este concentrația plasmatică crescută a valproatului. Olanzapina administrată cu litu sau valproat a dus la creșterea frecvenței ($\geq 10\%$) tremorului, xerostomiei, creșterii apetitului alimentar și creșterii în greutate. De asemenea, s-au raportat frecvent tulburări de vorbire. În timpul tratamentului cu olanzapină în asociere cu litu sau divalproex, în faza tratamentului acut (până la

6 săptămâni) la 17,4% dintre pacienți s-a produs o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de valoarea inițială. Tratamentul îndelungat cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară s-a asociat la 39,9% dintre pacienți cu o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de momentul inițierii tratamentului.

Copii și adolescenți

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

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de pacienții adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor pe termen scurt la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă din punct de vedere clinic ($\geq 7\%$) pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de adulții ce au avut expuneri comparabile. Amploarea creșterii în greutate și proporția pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni) decât în cazul expunerilor de scurtă durată.

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

Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente:</i> Creștere în greutate ¹³ , creștere a concentrației trigliceridelor ¹⁴ , apetit alimentar crescut. <i>Frecvente:</i> Valori crescute ale colesterolului ¹⁵ .
Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente:</i> Sedare (incluzând hipersomnie, letargie, sedare, somnolență).
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> Xerostomie.
Tulburări hepatobiliare <i>Foarte frecvente:</i> Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT/ASAT, vezi pct. 4.4).
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente:</i> Scădere a bilirubinei totale, creștere a GGT, valori plasmatice crescute ale prolactinei ¹⁶ .

¹³În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea $\geq 15\%$ față de masa corporală inițială a fost frecventă (7,1%), iar creșterea $\geq 25\%$ a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au câștigat în greutate $\geq 7\%$, 55,3% au câștigat $\geq 15\%$ și 29,1% au câștigat în greutate $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială.

¹⁴Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,016$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁵Observată frecvent pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 4,39$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁶Concentrații 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**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidența >10%) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și pierderea conștienței, de la sedare până la comă.

Alte manifestări semnificative de supradozaj sunt delir, convulsii, comă, sindrom neuroleptic malign posibil, deprimare respiratorie, aspirație, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradozaj) și stop cardiopulmonar. 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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine, cod 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 nM) pentru serotonină 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; pentru dopamină D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptori colinergici muscarinici M₁-M₅; pentru receptorii α_1 adrenergici; pentru receptorii histaminergici H₁. Studiile cu privire la comportamentul animalelor efectuate cu olanzapină 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 5HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, acțiune slabă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care indică reacții adverse motorii. Spre deosebire de anumite alte antipsihotice, olanzapina determină un răspuns crescut într-un test „anxiolitic”.

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

Eficacitate clinică

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

Într-un studiu comparativ, internațional, dublu-orb, care a inclus 1481 pacienți cu schizofrenie, tulburare schizoafectivă și tulburări asociate având diferite grade de simptome depresive asociate (valoare bazală a scorului de 16,6 pe scala Montgomery-Asberg de evaluare a depresiei), o analiză secundară prospectivă a modificării scorului dispoziției de la momentul inițierii tratamentului până la încetarea acestuia a demonstrat că îmbunătățirea acestui scor ($p=0,001$) este semnificativă statistic în grupul tratat cu olanzapină (-6,0) comparativ cu grupul tratat cu haloperidol (-3,1).

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

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

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

Într-un studiu de tratament asociat, cu durata de 18 luni, la pacienți cu episoade maniacale sau mixte stabilizați cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (litium sau valproat), asocierea de lungă durată dintre olanzapină și litium sau valproat nu a fost semnificativ statistic superioară monoterapiei cu litium sau valproat în întârzierea recurenței tulburării bipolare, definită conform criteriilor diagnostice.

Copii și adolescenți

Datele de eficacitate controlate la adolescenți (cu vârsta cuprinsă 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 I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina administrată oral a fost utilizată într-un interval de doze variabil începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg/zi. În timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral,

adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Amplitudinea modificărilor valorilor colesterolului total în condiții de repaus alimentar, a colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța în administrare 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 limitată din studiu clinic deschis.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Olanzapina se metabolizează în ficat, prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuronidul, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Enzimele citocromului P450-CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-dimetil și 2-hidroximetil care, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina netransformată.

Eliminare

La voluntari sănătoși, după administrare orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olanzapinei a variat în funcție de vârstă și sex.

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

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

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) comparativ cu subiecți 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 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 %).

Fumatul

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

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

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

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 în rândul adolescenților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută (după doză unică)

Semnele de toxicitate orală la rozătoare au fost cele caracteristice pentru neurolepticele cu potență mare: hipoactivitate, comă, tremor, convulsii clonice, salivare și creștere în greutate. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoarece) 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, doze orale unice de până la 100 mg/kg au provocat o stare de prostrație și, la doze mai mari, semiconștiență.

Toxicitate după doze repetate

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

Toxicitate hematologică

La fiecare specie s-au observat efecte asupra parametrilor hematologici, incluzând reduceri dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoarece și reduceri nespecifice ale numărului leucocitelor circulante la 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 (expunere totală la olanzapină [ASC] de 12-15 ori mai mare decât pentru doza de 12 mg/zi la om) s-au dezvoltat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie nu au existat reacții adverse asupra celulelor progenitoare și proliferative din măduva osoasă.

Toxicitate asupra reproducerii

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

Mutagenitate

Olanzapina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen în întreaga gamă de teste standard, care au inclus teste de mutații bacteriene și teste *in vitro* și *in vivo* la mamifere.

Carcinogenitate

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol E 421
Celuloză microcristalină
Aspartam E 951
Crospovidonă
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al, în cutii a câte 28 & 56 comprimate.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/002 Olazax – 7,5 mg – comprimate – 28 comprimate
EU/1/09/597/007 Olazax – 7,5 mg – comprimate – 56 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : 11.12.2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22.08.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații suplimentare cu privire la acest produs medicamentos sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține olanzapină 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține aspartam 0,46 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “OL” pe una din fețe și cu “D” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată în tratamentul schizofreniei.

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

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

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

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară:

Doza inițială recomandată este de 10 mg/zi.

Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză. Tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, cu medicație suplimentară, în funcție de indicațiile terapeutice, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție.

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Fumători

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dozelor să fie modificate în mod obișnuit la nefumători comparativ cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare o creștere a 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 (sex feminin, vârsta înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență (vezi și pct. 4.5 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

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

În cazul în care este necesară creșterea dozelor cu câte 2,5 mg atunci este indicată utilizarea comprimatelor de Olanzapină 2,5 mg.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Psihoza asociată demenței și/sau alte tulburări de comportament

Olanzapina nu este recomandată la pacienți cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident cerebrovascular.

În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni) la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani) cu psihoze și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a înregistrat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența crescută a deceselor nu a fost asociată cu doza de olanzapină administrată (doza medie zilnică 4,4 mg) sau cu durata tratamentului.

Factorii de risc care pot predispuce această grupă de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta >65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia de aspirație sau cu altă etiologie) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate acestea, independent de factorii de risc enumerați, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

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

Boala Parkinson

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

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

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

Hiperglicemie și diabet zaharat

Rar s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat preexistent, asociate mai puțin frecvent cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat creșterea inițială a greutății corporale care poate fi un factor predispozant. Se recomandă o monitorizare clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice de exemplu măsurarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi anual. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (de exemplu polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții cu diabet zaharat și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat de exemplu la inițierea tratamentului la 4, 8 și la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Alterări ale profilului lipidic

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

antipsihotice de exemplu la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi la 5 ani.

Activitate anticolinergică

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

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice, alanin transferaza (ALAT) și aspartat transferaza (ASAT), în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori serice ale ALAT și/sau ASAT crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni preexistente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie, la pacienții cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinate de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative. În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat s-a raportat frecvent neutropenie (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

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

Intervalul QT

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

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$). 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 tromboembolism venos, toți factorii de risc posibili de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Activitatea generală asupra SNC

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

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant. La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat 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 mai mică, semnificativă statistic, a diskineziei iatrogene. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient tratat cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea medicamentului. Simptomele se pot accentua în timp sau apar chiar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială posturală

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rar hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Moarte subită de etiologie cardiacă

În rapoarte de după punerea pe piață cu olanzapină, evenimentul moarte subită de etiologie cardiacă a fost raportat la pacienții cu olanzapină. Într-un studiu observațional de tip cohortă, retrospectiv, riscul estimat de moarte subită de etiologie 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. Studii efectuate la pacienți în vârstă de 13-17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creștere în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale valorilor prolactinei (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Fenilalanină

Comprimatele de Olazax conțin aspartam care este o sursă de fenilalanină. Aceasta poate fi dăunătoare persoanelor cu fenilcetonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Interacțiuni potențiale care afectează olanzapina

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

Inducția CYP1A2

Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate reduce concentrațiile olanzapinei. S-a observat numai creșterea ușoară până la moderată a clearance-ului olanzapinei. Consecințele clinice sunt, probabil, limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, se poate lua în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

Inhibiția CYP1A2

S-a evidențiat că fluvoxamina, un inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolizarea olanzapinei. Creșterea medie a C_{max} a olanzapinei după fluvoxamină a fost de 54% la femeile nefumătoare și de 77% la bărbații fumători. Creșterea medie a ASC a olanzapinei, a fost de 52%, respectiv 108%. La pacienții care folosesc fluvoxamină sau orice alți inhibitori ai

CYP1A2, cum ar fi ciprofloxacina, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de olanzapină. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de olanzapină dacă se instituie un tratament cu un inhibitor de CYP1A2.

Reducerea biodisponibilității

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

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

Potențialul ca olanzapina să afecteze alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecti ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzime CYP450 (de exemplu, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Astfel, nu se așteaptă o interacțiune specială, fapt verificat prin studiile *in vivo*, în care nu s-a constatat inhibarea metabolizării următoarelor substanțe active: antidepresive triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarină (CYP2C9), teofilină (CYP1A2) sau diazepam (CYP3A4 și CYP2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni atunci 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 pacienți cu boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QTc

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Copii nou-născuți 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 pot varia după naștere 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 lapte. Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la concentrația de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină de la mamă (mg/kg). Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului cu olanzapină.

Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece olanzapina poate produce somnolență și amețeli, pacienții trebuie avertizați în legătura cu operarea utilajelor, inclusiv a 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, creșterea în greutate, eozinofilia, creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozuria, creșterea apetitului alimentar, amețelile, 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, fatigabilitatea, febra, artralgia, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil transferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută și edemele.

Lista reacțiilor adverse prezentată 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 listate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$), 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, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) ¹¹	Hipotermie ¹²	
Tulburări ale sistemului nervos				
Somnolență	Amețeli Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶ Diskinezie ⁶	Convulsii în majoritatea cazurilor în care s-a raportat un risc de convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² Simptomatologie dată de întreruperea	

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
		Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹	tratamentului ^{7, 12}	
Tulburări cardiace				
		Bradicardie Prelungirea intervalului QT _c (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) ¹¹	
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială ortostatică ¹⁰		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct.4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
		Epistaxis ⁹		
Tulburări gastro-intestinale				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală ⁹ Hipersecreție salivară ¹¹	Pancreatită ¹¹	
Tulburări hepatobiliare				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT, ASAT), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin coleastă sau prin mecanism mixt) ¹¹	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilitate Alopecie		Reacție la medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
	Artralgie ⁹		Rabdomioliză ¹¹	

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare				
		Incontinență urinară, retenție urinară Inițierea ezitantă a micțiunii ¹¹		
Afecțiuni în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				
				Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct.4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				
	Disfuncții erectile la bărbați Scăderea libidoului la bărbați și femei	Amenoree Mărirea în volum a sânelor Galactoree la femei Ginecomastie/mărirea în volum a sânelor la bărbați	Priapism ¹²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră ¹⁰			
Investigații diagnostice				
Concentrații plasmatice crescute ale prolactinei ⁸	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatin fosfokinazei ¹¹ Creșterea Gamma glutamiltransferazei ¹⁰ Creșterea acidului uric ¹⁰	Creșterea valorilor bilirubinei totale		

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

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

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

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

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

⁶În studii clinice, incidența parkinsonismului și distoniei la pacienții tratați cu olanzapină a fost mai mare numeric, dar nu a fost semnificativ statistic diferită față de placebo. Pacienții tratați cu olanzapină au prezentat o incidență mai mică a parkinsonismului, 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 puțin diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

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

⁸În studii clinice cu durata de până la 12 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină și care aveau valori inițiale normale ale prolactinei. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost în general ușoare și au rămas sub dublu valorii maxime a intervalului de valori normale.

⁹Eveniment advers identificat în studiile clinice în Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹⁰Conform evaluării valorilor măsurate în studiile clinice din Baza de Date Integrată de Olanzapină.

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

¹²Eveniment 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.

Expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni)

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

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

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

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

Într-un studiu clinic la pacienți cu manie bipolară, terapia asociată cu valproat și olanzapină a dus la o incidență de 4,1% a neutropeniei; un factor potențial care a contribuit la aceasta este concentrația plasmatică crescută a valproatului. Olanzapina administrată cu litu sau valproat a dus la creșterea frecvenței ($\geq 10\%$) tremorului, xerostomiei, creșterii apetitului alimentar și creșterii în greutate. De asemenea, s-au raportat frecvent tulburări de vorbire. În timpul

tratamentului cu olanzapină în asociere cu litiu sau divalproex, în faza tratamentului acut (până la 6 săptămâni) la 17,4% dintre pacienți s-a produs o creștere de $\geq 7\%$ a greutatei corporale față de valoarea inițială. Tratamentul îndelungat cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară s-a asociat la 39,9% dintre pacienți cu o creștere de $\geq 7\%$ a greutatei corporale față de momentul inițierii tratamentului.

Copii și adolescenți

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

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de pacienții adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor pe termen scurt la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă din punct de vedere clinic ($\geq 7\%$) pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de adulții ce au avut expuneri comparabile. Amploarea creșterii în greutate și proporția pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni) decât în cazul expunerilor de scurtă durată.

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

Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente:</i> Creștere în greutate ¹³ , creștere a concentrației trigliceridelor ¹⁴ , apetit alimentar crescut. <i>Frecvente:</i> Valori crescute ale colesterolului ¹⁵ .
Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente:</i> Sedare (incluzând hipersomnie, letargie, sedare, somnolență).
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> Xerostomie.
Tulburări hepatobiliare <i>Foarte frecvente:</i> Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT/ASAT, vezi pct. 4.4).
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente:</i> Scădere a bilirubinei totale, creștere a GGT, valori plasmatice crescute ale prolactinei ¹⁶ .

¹³În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea $\geq 15\%$ față de masa corporală inițială a fost frecventă (7,1%), iar creșterea $\geq 25\%$ a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au câștigat în greutate $\geq 7\%$, 55,3% au câștigat $\geq 15\%$ și 29,1% au câștigat în greutate $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială.

¹⁴Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,016$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁵Observată frecvent pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 4,39$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁶Concentrații 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**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidența >10%) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și pierderea conștienței, de la sedare până la comă.

Alte manifestări semnificative de supradozaj sunt delir, convulsii, comă, sindrom neuroleptic malign posibil, deprimare respiratorie, aspirație, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradozaj) și stop cardiopulmonar. 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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine, cod 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 nM) pentru serotonină 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; pentru dopamină D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptorii colinergici muscarinici M₁-M₅; pentru receptorii α_1 adrenergici; pentru receptorii histaminergici H₁. Studiile cu privire la comportamentul animalelor efectuate cu olanzapină 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 5HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, acțiune slabă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care indică reacții adverse

motorii. Spre deosebire de anumite alte antipsihotice, olanzapina determină un răspuns crescut într-un test „anxiolitic”.

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

Eficacitate clinică

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

Într-un studiu comparativ, multinațional, dublu-orb, care a inclus 1481 pacienți cu schizofrenie, tulburare shizoafectivă și tulburări asociate având diferite grade de simptome depresive asociate (valoare bazală a scorului de 16,6 pe scala Montgomery-Asberg de evaluare a depresiei), o analiză secundară prospectivă a modificării scorului dispoziției de la momentul inițierii tratamentului până la încetarea acestuia a demonstrat că îmbunătățirea acestui scor ($p=0,001$) este semnificativă statistic în grupul tratat cu olanzapină (-6,0) comparativ cu grupul tratat cu haloperidol (-3,1). La pacienții cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare, olanzapina a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo și comparativ cu valproat semisodic (divalproex) privind reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Olanzapina a demonstrat și eficacitate comparabilă cu haloperidolul în ceea ce privește proporția pacienților cu remisiune simptomatică a maniei și depresiei la 6 și 12 săptămâni. Într-un studiu de asociere terapeutică la pacienți tratați cu litium sau valproat timp de minim 2 săptămâni, asocierea olanzapinei 10 mg (tratament asociat cu litium sau valproat) a determinat, după 6 săptămâni, o reducere mai mare a simptomelor maniacale decât în cazul monoterapiei cu litium sau cu valproat.

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

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

Într-un studiu de tratament asociat, cu durata de 18 luni, la pacienți cu episoade maniacale sau mixte stabilizați cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (litium sau valproat), asocierea de lungă durată dintre olanzapină și litium sau valproat nu a fost semnificativ statistic superioară monoterapiei cu litium sau valproat în întârzierea recurenței tulburării bipolare, definită conform criteriilor diagnostice.

Copii și adolescenți

Datele de eficacitate controlate la adolescenți (cu vârsta cuprinsă 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 I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina administrată oral a fost utilizată într-un interval de doze variabil începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg/zi. În timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral,

adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Amplitudinea modificărilor valorilor colesterolului total în condiții de repaus alimentar, a colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța în administrare 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 limitată din studiu clinic deschis.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Olanzapina se metabolizează în ficat, prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuronidul, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Enzimele citocromului P450-CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-dimetil și 2-hidroximetil care, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina netransformată.

Eliminare

La voluntari sănătoși, după administrare orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olanzapinei a variat în funcție de vârstă și sex.

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

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

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) comparativ cu subiecți 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 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 %).

Fumatul

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

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

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

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 în rândul adolescenților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută (după doză unică)

Semnele de toxicitate orală la rozătoare au fost cele caracteristice pentru neurolepticele cu potență mare: hipoactivitate, comă, tremor, convulsii clonice, salivare și creștere în greutate. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoarece) 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, doze orale unice de până la 100 mg/kg au provocat o stare de prostrație și, la doze mai mari, semiconștiență.

Toxicitate după doze repetate

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

Toxicitate hematologică

La fiecare specie s-au observat efecte asupra parametrilor hematologici, incluzând reduceri dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoarece și reduceri nespecifice ale numărului leucocitelor circulante la 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 (expunere totală la olanzapină [ASC] de 12-15 ori mai mare decât pentru doza de 12 mg/zi la om) s-au dezvoltat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie nu au existat reacții adverse asupra celulelor progenitoare și proliferative din măduva osoasă.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

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

La puii femelelor de șobolan tratați cu olanzapină s-au observat întârzieri ale dezvoltării fetale și reduceri tranzitorii ale activității puilor.

Mutagenitate

Olanzapina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen în întreaga gamă de teste standard, care au inclus teste de mutații bacteriene și teste *in vitro* și *in vivo* la mamifere.

Carcinogenitate

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol E 421
Celuloză microcristalină
Aspartam E 951
Crospovidonă
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al, în cutii a câte 28 & 56 comprimate.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/003 Olazax – 10 mg – comprimate – 28 comprimate
EU/1/09/597/008 Olazax – 10 mg – comprimate – 56 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data Primei autorizări: 11.12.2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22.08.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații suplimentare cu privire la acest produs medicamentos sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului [http: //www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 15 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține olanzapină 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține aspartam 0,69 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “OL” pe una din fețe și cu “E” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată în tratamentul schizofreniei.

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

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

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

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară:

Doza inițială recomandată este de 10 mg/zi.

Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză. Tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, cu medicație suplimentară, în funcție de indicațiile terapeutice, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție.

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Fumători

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dozelor să fie modificate în mod obișnuit la nefumători comparativ cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare o creștere a 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 (sex feminin, vârsta înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență (vezi și pct. 4.5 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

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

În cazul în care este necesară creșterea dozelor cu câte 2,5 mg atunci este indicată utilizarea comprimatelor de Olanzapină 2,5 mg.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Psihoza asociată demenței și/sau alte tulburări de comportament

Olanzapina nu este recomandată la pacienți cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident cerebrovascular.

În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni) la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani) cu psihoze și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a înregistrat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența crescută a deceselor nu a fost asociată cu doza de olanzapină administrată (doza medie zilnică 4,4 mg) sau cu durata tratamentului. Factorii de risc care pot predispute această grupă de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta

>65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia de aspirație sau cu altă etiologie) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate acestea, independent de factorii de risc enumerați, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

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

Boala Parkinson

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei în tratamentul psihozei asociate cu agonistii dopaminergici la pacienții cu boala Parkinson. În studiile clinice, s-a raportat foarte frecvent și mai frecvent decât cu placebo agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor (vezi și pct. 4.8 Reacții adverse), iar olanzapina nu a fost mai eficientă decât placebo în tratamentul simptomelor psihotice.

În aceste studii clinice, inițial a fost necesar ca pacienții să fie stabili la cea mai mică doză eficientă de medicație antiparkinsoniană (agonist dopaminergic) și să rămână cu aceleași medicații și doze de antiparkinsoniene pe întreaga durată a studiului. S-a inițiat administrarea de olanzapină cu o doză de 2,5 mg/zi care a fost crescută treptat până la maxim 15 mg/zi, în funcție de aprecierea investigatorului.

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

SNM este o afecțiune care pune viața în pericol, asociată cu medicația antipsihotică. Cazuri rare raportate ca SNM au fost, de asemenea, asociate cu tratamentul cu olanzapină.

Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea stării mintale și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații tensionale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea creatinfosfokinazei, mioglobulinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută.

Dacă bolnavul dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, toate medicamentele antipsihotice, inclusiv olanzapina, trebuie întrerupte.

Hiperglicemie și diabet zaharat

Rar s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat preexistent, asociate mai puțin frecvent cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat creșterea inițială a greutății corporale care poate fi un factor predispozant. Se recomandă o monitorizare clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice de exemplu măsurarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi anual. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (de exemplu polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții cu diabet zaharat și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat de exemplu la inițierea tratamentului la 4, 8 și la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Alterări ale profilului lipidic

În studiile clinice controlate placebo s-au observat alterări nedorite ale profilului lipidic în rândul pacienților tratați cu olanzapină (vezi pct. 4.8). Alterările profilului lipidic trebuie abordate după cum este indicat din punct de vedere clinic, în special la pacienții cu dislipidemii precum și la

pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor lipidice. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatică a lipidelor în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice de exemplu la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi la 5 ani.

Activitate anticolinergică

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

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice, alanin transferaza (ALAT) și aspartat transferaza (ASAT), în special în perioada de început a tratamentului.

Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori serice ale ALAT și/sau ASAT crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni pre-existente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic.

În 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

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

În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat s-a raportat frecvent neutropenie (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

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

Intervalul QT

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

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 0,1\%$ and $< 1\%$). 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 tromboembolism venos, toți factorii de risc posibili de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Activitatea generală asupra SNC

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

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant. La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat 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 mai mică, semnificativă statistic, a diskineziei iatrogene. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient tratat cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea medicamentului. Simptomele se pot accentua în timp sau apar chiar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială posturală

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rar hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Moarte subită de etiologie cardiacă

În rapoarte de după punerea pe piață cu olanzapină, evenimentul moarte subită de etiologie cardiacă a fost raportat la pacienții cu olanzapină. Într-un studiu observațional de tip cohortă, retrospectiv, riscul estimat de moarte subită de etiologie 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. Studii efectuate la pacienți în vârstă de 13-17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creșteri în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale valorilor prolactinei (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Fenilalanină

Comprimatele de Olazax conțin aspartam care este o sursă de fenilalanină. Aceasta poate fi dăunătoare persoanelor cu fenilcetonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Interacțiuni potențiale care afectează olanzapina

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

Inducția CYP1A2

Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate reduce concentrațiile olanzapinei. S-a observat numai creșterea ușoară până la moderată a clearance-ului olanzapinei. Consecințele clinice sunt, probabil, limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, se poate lua în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

Inhibiția CYP1A2

S-a evidențiat că fluvoxamina, un inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolizarea olanzapinei. Creșterea medie a C_{max} a olanzapinei după fluvoxamină a fost de 54% la femeile nefumătoare și de 77% la bărbații fumători. Creșterea medie a ASC a olanzapinei, a fost de 52%, respectiv 108%. La pacienții care folosesc fluvoxamină sau orice alți inhibitori ai CYP1A2, cum ar fi ciprofloxacina, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de olanzapină. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de olanzapină dacă se instituie un tratament cu un inhibitor de CYP1A2.

Reducerea biodisponibilității

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

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

Potențialul ca olanzapina să afecteze alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecti ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzyme CYP450 (de exemplu, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Astfel, nu se așteaptă o interacțiune specială, fapt verificat prin studiile *in vivo*, în care nu s-a constatat inhibarea metabolizării următoarelor substanțe active: antidepresive triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarină (CYP2C9), teofilină (CYP1A2) sau diazepam (CYP3A4 și CYP2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni atunci când a fost asociată cu litiiu 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 pacienți cu boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QTc

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Copii nou-născuți 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 pot varia după naștere 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 lapte. Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la concentrația de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină de la mamă (mg/kg).

Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece olanzapina poate produce somnolență și amețeli, pacienții trebuie avertizați în legătura cu operarea utilajelor, inclusiv a 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, creșterea în greutate, eozinofilia, creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozuria, creșterea apetitului alimentar, amețelile, 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, fatigabilitatea, febra, artralgia, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil transferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută și edemele.

Lista reacțiilor adverse prezentată 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 listate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$), 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 exacerbaria diabetului zaharat asociat ocazional cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) ¹¹	Hipotermie ¹²	
Tulburări ale sistemului nervos				
Somnolență	Amețeli Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶	Convulsii în majoritatea cazurilor în care s-a raportat un	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹²	

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Diskinezie ⁶	risc de convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹ Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹	Simptomatologie dată de întreruperea tratamentului ^{7, 12}	
Tulburări cardiace				
		Bradycardie Prelungirea intervalului QT _c (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) ¹¹	
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială ortostatică ¹⁰		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
		Epistaxis ⁹		
Tulburări gastro-intestinale				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală ⁹ Hipersecreție salivară ¹¹	Pancreatită ¹¹	
Tulburări hepatobiliare				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT, ASAT), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt) ¹¹	

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilitate Alopecie		Reacții la medicament asociate 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		
Afecțiuni în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				
				Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului				
	Disfuncții erectile la bărbați Scăderea libidoului la bărbați și femei	Amenoree Mărirea în volum a sânilor Galactoree la femei Ginecomastie/mărirea în volum a sânilor la bărbați	Priapism ¹²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră ¹⁰			
Investigații diagnostice				
Concentrații plasmatică crescute ale prolactinei ⁸	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatin fosfokinazei ¹¹ Creșterea Gamma glutamiltransferazei ¹⁰ Creșterea acidului uric ¹⁰	Creșterea valorilor bilirubinei totale		

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

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

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

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

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

⁶În studii clinice, incidența parkinsonismului și distoniei la pacienții tratați cu olanzapină a fost mai mare numeric, dar nu a fost semnificativ statistic diferită față de placebo. Pacienții tratați cu olanzapină au prezentat o incidență mai mică a parkinsonismului, 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 puțin diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

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

⁸În studii clinice cu durata de până la 12 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină și care aveau valori inițiale normale ale prolactinei. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost în general ușoare și au rămas sub dublu valorii maxime a intervalului de valori normale.

⁹Eveniment advers identificat în studiile clinice în Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹⁰Conform evaluării valorilor măsurate în studiile clinice din Baza de Date Integrată de Olanzapină.

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

¹²Eveniment 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.

Expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni)

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

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

În studiile clinice la pacienți vârstnici cu demență, tratamentul cu olanzapină comparativ cu placebo s-a asociat cu o incidență crescută a deceselor și a evenimentelor adverse cerebrovasculare (vezi și pct. 4.4). Reacțiile adverse foarte frecvente asociate cu utilizarea

olanzapinei la acest grup de pacienți au fost tulburările de mers și căderile. Frecvent s-au observat pneumonie, creșterea temperaturii corpului, letargie, eritem, halucinații vizuale și incontinență urinară.

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

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

Copii și adolescenți

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

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de pacienții adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor pe termen scurt la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă din punct de vedere clinic ($\geq 7\%$) pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de adulții ce au avut expuneri comparabile. Amploarea creșterii în greutate și proporția pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni) decât în cazul expunerilor de scurtă durată.

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

-

Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente:</i> Creștere în greutate ¹³ , creștere a concentrației trigliceridelor ¹⁴ , apetit alimentar crescut. <i>Frecvente:</i> Valori crescute ale colesterolului ¹⁵ .
Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente:</i> Sedare (incluzând hipersomnie, letargie, sedare, somnolență).
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> Xerostomie.
Tulburări hepatobiliare <i>Foarte frecvente:</i> Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT/ASAT, vezi pct. 4.4).
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente:</i> Scădere a bilirubinei totale, creștere a GGT, valori plasmatică crescute ale prolactinei ¹⁶ .

¹³În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea $\geq 15\%$ față de masa corporală inițială a fost frecventă (7,1%), iar creșterea $\geq 25\%$ a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au câștigat în greutate $\geq 7\%$, 55,3% au câștigat $\geq 15\%$ și 29,1% au câștigat în greutate $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială.

¹⁴Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar (< 1,016 mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,016$ mmol/l - < 1,467 mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁵Observată frecvent pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar (< 4,39 mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 4,39$ mmol/l - < 5,17 mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁶Concentrații 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, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne si simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidența >10%) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și pierderea conștienței, de la sedare până la comă.

Alte manifestări semnificative de supradozaj sunt delir, convulsii, comă, sindrom neuroleptic malign posibil, deprimare respiratorie, aspirație, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradozaj) și stop cardiopulmonar. 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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine, cod 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 nM) pentru serotonină 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; pentru dopamină D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptori colinergici muscarinici M₁-M₅; pentru receptori α_1 adrenergici; pentru receptori histaminergici H₁. Studiile cu privire la comportamentul animalelor efectuate cu olanzapină 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 receptori serotoninergici 5HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptori 5HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, acțiune slabă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care indică reacții adverse motorii. Spre deosebire de anumite alte antipsihotice, olanzapina determină un răspuns crescut într-un test „anxiolitic”.

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

Eficacitate clinică

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

Într-un studiu comparativ, multinațional, dublu-orb, care a inclus 1481 pacienți cu schizofrenie, tulburare schizoafectivă și tulburări asociate având diferite grade de simptome depresive asociate (valoare bazală a scorului de 16,6 pe scala Montgomery-Asberg de evaluare a depresiei), o analiză secundară prospectivă a modificării scorului dispoziției de la momentul inițierii tratamentului până la încetarea acestuia a demonstrat că îmbunătățirea acestui scor ($p=0,001$) este semnificativă statistic în grupul tratat cu olanzapină (-6,0) comparativ cu grupul tratat cu haloperidol (-3,1).

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

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

Într-un al doilea studiu cu durata de 12 luni, de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale la pacienți aflați în remisie după tratament cu olanzapină în asociere cu litium și care au fost apoi randomizați cu olanzapină sau litium în monoterapie, olanzapina a prezentat statistic non-

inferioritate față de litiu din punct de vedere al criteriului final de evaluare principal, recurența tulburării bipolare (olanzapină 30,0%, litiu 38,3%; $p=0,055$).

Într-un studiu de tratament asociat, cu durata de 18 luni, la pacienți cu episoade maniacale sau mixte stabiliți cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (litiu sau valproat), 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 (cu vârsta cuprinsă 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 I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina administrată oral a fost utilizată într-un interval de doze variabil începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg/zi. În timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Amplitudinea modificărilor valorilor colesterolului total în condiții de repaus alimentar, a colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța în administrare 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 limitată din studiu clinic deschis.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Olanzapina se metabolizează în ficat, prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuronidul, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Enzimele citocromului P450-CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-dimetil și 2-hidroximetil care, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina netransformată.

Eliminare

La voluntari sănătoși, după administrare orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olanzapinei a variat în funcție de vârstă și sex.

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

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

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) comparativ cu subiecți 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 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 %).

Fumatul

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

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

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

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 în rândul adolescenților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută (după doză unică)

Semnele de toxicitate orală la rozătoare au fost cele caracteristice pentru neurolepticele cu potență mare: hipoactivitate, comă, tremor, convulsii clonice, salivă și creștere în greutate. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoarece) 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, doze orale unice de până la 100 mg/kg au provocat o stare de prostrație și, la doze mai mari, semiconștiență.

Toxicitate după doze repetate

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

Toxicitate hematologică

La fiecare specie s-au observat efecte asupra parametrilor hematologici, incluzând reduceri dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoarece și reduceri nespecifice ale numărului leucocitelor circulante la 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 (expunere totală la olanzapină [ASC] de 12-15 ori mai mare decât pentru doza de 12 mg/zi la om) s-au dezvoltat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie nu au existat reacții adverse asupra celulelor progenitoare și proliferative din măduva osoasă.

Toxicitate asupra reproducerii

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

Mutagenitate

Olanzapina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen în întreaga gamă de teste standard, care au inclus teste de mutații bacteriene și teste *in vitro* și *in vivo* la mamifere.

Carcinogenitate

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol E 421
Celuloză microcristalină
Aspartam E 951
Crospovidonă
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al, în cutii a câte 28 & 56 comprimate.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/004 Olazax – 15 mg – comprimate – 28 comprimate
EU/1/09/597/009 Olazax – 15 mg – comprimate – 56 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11.12.2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22.08.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații suplimentare cu privire la acest produs medicamentos sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține olanzapină 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține aspartam 0,92 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “OL” pe una din fețe și cu “F” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată în tratamentul schizofreniei.

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

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

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

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară:

Doza inițială recomandată este de 10 mg/zi.

Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză. Tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, cu medicație suplimentară, în funcție de indicațiile terapeutice, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție.

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Fumători

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dozelor să fie modificate în mod obișnuit la nefumători comparativ cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare o creștere a 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 (sex feminin, vârsta înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență (vezi și pct. 4.5 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

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

În cazul în care este necesară creșterea dozelor cu câte 2,5 mg atunci este indicată utilizarea comprimatelor de Olanzapină 2,5 mg.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Psihoza asociată demenței și/sau alte tulburări de comportament

Olanzapina nu este recomandată la pacienți cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident cerebrovascular.

În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni) la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani) cu psihoze și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a înregistrat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența crescută a deceselor nu a fost asociată cu doza de olanzapină administrată (doza medie zilnică 4,4 mg) sau cu durata tratamentului.

Factorii de risc care pot predispuce această grupă de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta >65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia de aspirație sau cu altă etiologie) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate acestea, independent de factorii de risc enumerați, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

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

Boala Parkinson

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

Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

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

Hiperglicemie și diabet zaharat

Rar s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat preexistent, asociate mai puțin frecvent cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat creșterea inițială a greutății corporale care poate fi un factor predispozant. Se recomandă o monitorizare clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind utilizarea medicamentelor antipsihotice, de exemplu măsurarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi anual. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv olanzapină, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (de exemplu polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții cu diabet zaharat și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat, de exemplu la inițierea tratamentului la 4, 8 și la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Alterări ale profilului lipidic

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

antipsihotice de exemplu la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi la 5 ani.

Activitate anticolinergică

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

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice, alanin transferaza (ALAT) și aspartat transferaza (ASAT), în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori serice ale ALAT și/sau ASAT crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni preexistente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie, la pacienții cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinate de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative. În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat s-a raportat frecvent neutropenie (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

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

Intervalul QT

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

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$). 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 tromboembolism venos, toți factorii de risc posibili de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Activitatea generală asupra SNC

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

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant. La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat 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 mai mică, semnificativă statistic, a diskineziei iatrogene. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient tratat cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea medicamentului. Simptomele se pot accentua în timp sau apar chiar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială posturală

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rar hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Moarte subită de etiologie cardiacă

În rapoarte de după punerea pe piață cu olanzapină, evenimentul moarte subită de etiologie cardiacă a fost raportat la pacienții cu olanzapină. Într-un studiu observațional de tip cohortă, retrospectiv, riscul estimat de moarte subită de etiologie 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. Studii efectuate la pacienți în vârstă de 13-17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creștere în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale valorilor prolactinei (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Fenilalanină

Comprimatele de Olazax conțin aspartam care este o sursă de fenilalanină. Aceasta poate fi dăunătoare persoanelor cu fenilketonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Interacțiuni potențiale care afectează olanzapina

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

Inducția CYP1A2

Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate reduce concentrațiile olanzapinei. S-a observat numai creșterea ușoară până la moderată a clearance-ului olanzapinei. Consecințele clinice sunt, probabil, limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, se poate lua în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

Inhibiția CYP1A2

S-a evidențiat că fluvoxamina, un inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolizarea olanzapinei. Creșterea medie a C_{max} a olanzapinei după fluvoxamină a fost de 54% la femeile nefumătoare și de 77% la bărbații fumători. Creșterea medie a ASC a olanzapinei, a fost de 52%, respectiv 108%. La pacienții care folosesc fluvoxamină sau orice alți inhibitori ai

CYP1A2, cum ar fi ciprofloxacina, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de olanzapină. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de olanzapină dacă se instituie un tratament cu un inhibitor de CYP1A2.

Reducerea biodisponibilității

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

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

Potențialul ca olanzapina să afecteze alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniştilor direcţi sau indirecti ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzime CYP450 (de exemplu, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Astfel, nu se aşteaptă o interacţiune specială, fapt verificat prin studiile *in vivo*, în care nu s-a constatat inhibarea metabolizării următoarelor substanţe active: antidepresive triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarină (CYP2C9), teofilină (CYP1A2) sau diazepam (CYP3A4 şi CYP2C19).

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

Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor plasmatice ale valproatului nu a indicat necesitatea unei ajustări a dozei de valproat după introducerea concomitentă a olanzapinei.

Activitatea generală a SNC

Este necesară prudenţă la pacienţii 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 pacienţi cu boală Parkinson şi demenţă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QTc

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

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

Copii nou-născuţi expuşi la medicamente antipsihotice (inclusiv olanzapină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacţii adverse, incluzând simptome extrapiramidale şi/sau de întrerupere, care pot varia după naştere din punct de vedere al severităţii şi duratei. S-au raportat agitaţie, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolenţă, insuficienţă respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuţii trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Alăptarea

Într-un studiu la femei sănătoase care alăptau, olanzapina s-a excretat în lapte. Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la concentraţia de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină de la mamă (mg/kg). Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului cu olanzapină.

Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece olanzapina poate produce somnolență și amețeli, pacienții trebuie avertizați în legătura cu operarea utilajelor, inclusiv a 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, creșterea în greutate, eozinofilia, creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozuria, creșterea apetitului alimentar, amețelile, 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, fatigabilitatea, febra, artralgia, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil transferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută și edemele.

Lista reacțiilor adverse prezentată 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 listate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), 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, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) ¹¹	Hipotermie ¹²	
Tulburări ale sistemului nervos				
Somnolență	Amețeli Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶ Diskinezie ⁶	Convulsii în majoritatea cazurilor în care s-a raportat un risc de convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² Simptomatologie dată de întreruperea	

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
		Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹	tratamentului ^{7, 12}	
Tulburări cardiace				
		Bradicardie Prelungirea intervalului QT _c (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) ¹¹	
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială ortostatică ¹⁰		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct.4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
		Epistaxis ⁹		
Tulburări gastro-intestinale				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală ⁹ Hipersecreție salivară ¹¹	Pancreatită ¹¹	
Tulburări hepatobiliare				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT, ASAT), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin coleastă sau prin mecanism mixt) ¹¹	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilitate Alopecie		Reacții la medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
	Artralgie ⁹		Rabdomioliză ¹¹	

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare				
		Incontinență urinară, retenție urinară Inițierea ezitantă a micțiunii ¹¹		
Afecțiuni în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				
				Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct.4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului				
	Disfuncții erectile la bărbați Scăderea libidoului la bărbați și femei	Amenoree Mărirea în volum a sânilor Galactoree la femei Ginecomastie/mărirea în volum a sânilor la bărbați	Priapism ¹²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră ¹⁰			
Investigații diagnostice				
Concentrații plasmatice crescute ale prolactinei ⁸	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatin fosfokinazei ¹¹ Creșterea Gamma glutamiltransferazei ¹⁰ Creșterea acidului uric ¹⁰	Creșterea valorilor bilirubinei totale		

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

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

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

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

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

⁶În studii clinice, incidența parkinsonismului și distoniei la pacienții tratați cu olanzapină a fost mai mare numeric, dar nu a fost semnificativ statistic diferită față de placebo. Pacienții tratați cu olanzapină au prezentat o incidență mai mică a parkinsonismului, 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 puțin diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

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

⁸În studii clinice cu durata de până la 12 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină și care aveau valori inițiale normale ale prolactinei. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost în general ușoare și au rămas sub dublu valorii maxime a intervalului de valori normale.

⁹Eveniment advers identificat în studiile clinice în Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹⁰Conform evaluării valorilor măsurate în studiile clinice din Baza de Date Integrată de Olanzapină.

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

¹²Eveniment 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.

Expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni)

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

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

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

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

Într-un studiu clinic la pacienți cu manie bipolară, terapia asociată cu valproat și olanzapină a dus la o incidență de 4,1% a neutropeniei; un factor potențial care a contribuit la aceasta este concentrația plasmatică crescută a valproatului. Olanzapina administrată cu litu sau valproat a dus la creșterea frecvenței ($\geq$ 10%) tremorului, xerostomiei, creșterii apetitului alimentar și creșterii în greutate. De asemenea, s-au raportat frecvent tulburări de vorbire. În timpul

tratamentului cu olanzapină în asociere cu litiu sau divalproex, în faza tratamentului acut (până la 6 săptămâni) la 17,4% dintre pacienți s-a produs o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de valoarea inițială. Tratamentul îndelungat cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară s-a asociat la 39,9% dintre pacienți cu o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de momentul inițierii tratamentului.

Copii și adolescenți

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

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de pacienții adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor pe termen scurt la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă din punct de vedere clinic ($\geq 7\%$) pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de adulții ce au avut expuneri comparabile. Amploarea creșterii în greutate și proporția pacienților adolescenți care au avut creșteri în greutate semnificative clinic au fost mai mari în cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni) decât în cazul expunerilor de scurtă durată.

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

Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente:</i> Creștere în greutate ¹³ , creștere a concentrației trigliceridelor ¹⁴ , apetit alimentar crescut. <i>Frecvente:</i> Valori crescute ale colesterolului ¹⁵ .
Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente:</i> Sedare (incluzând hipersomnie, letargie, sedare, somnolență).
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> Xerostomie.
Tulburări hepatobiliare <i>Foarte frecvente:</i> Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT/ASAT, vezi pct. 4.4).
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente:</i> Scădere a bilirubinei totale, creștere a GGT, valori plasmatice crescute ale prolactinei ¹⁶ .

¹³În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea $\geq 15\%$ față de masa corporală inițială a fost frecventă (7,1%), iar creșterea $\geq 25\%$ a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au câștigat în greutate $\geq 7\%$, 55,3% au câștigat $\geq 15\%$ și 29,1% au câștigat în greutate $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială.

¹⁴Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,016$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁵Observată frecvent pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 4,39$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁶Concentrații 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**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidența >10%) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și pierderea conștienței, de la sedare până la comă.

Alte manifestări semnificative de supradozaj sunt delir, convulsii, comă, sindrom neuroleptic malign posibil, deprimare respiratorie, aspirație, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradozaj) și stop cardiopulmonar. 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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine, cod 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 nM) pentru serotonină 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; pentru dopamină D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptorii colinergici muscarinici M₁-M₅; pentru receptorii α_1 adrenergici; pentru receptorii histaminergici H₁. Studiile cu privire la comportamentul animalelor efectuate cu olanzapină 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 5HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, acțiune slabă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care indică reacții adverse

motorii. Spre deosebire de anumite alte antipsihotice, olanzapina determină un răspuns crescut într-un test „anxiolitic”.

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

Eficacitate clinică

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

Într-un studiu comparativ, multinațional, dublu-orb, care a inclus 1481 pacienți cu schizofrenie, tulburare schizoafectivă și tulburări asociate având diferite grade de simptome depresive asociate (valoare bazală a scorului de 16,6 pe scala Montgomery-Asberg de evaluare a depresiei), o analiză secundară prospectivă a modificării scorului dispoziției de la momentul inițierii tratamentului până la încetarea acestuia a demonstrat că îmbunătățirea acestui scor ($p=0,001$) este semnificativă statistic în grupul tratat cu olanzapină (-6,0) comparativ cu grupul tratat cu haloperidol (-3,1).

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

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

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

Într-un studiu de tratament asociat, cu durata de 18 luni, la pacienți cu episoade maniacale sau mixte stabilizați cu olanzapină și un stabilizator de dispoziție (litiu sau valproat), 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 (cu vârsta cuprinsă 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 I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200

adolescenți. Olanzapina administrată oral a fost utilizată într-un interval de doze variabil începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg/zi. În timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Amplitudinea modificărilor valorilor colesterolului total în condiții de repaus alimentar, a colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța în administrare 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 limitată din studiu clinic deschis.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Olanzapina se metabolizează în ficat, prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuronidul, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Enzimele citocromului P450- CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-dimetil și 2-hidroxitimetil care, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina netransformată.

Eliminare

La voluntari sănătoși, după administrare orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olanzapinei a variat în funcție de vârstă și sex.

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

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

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) comparativ cu subiecți 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 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 %).

Fumatul

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

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

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

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 în rândul adolescenților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută (după doză unică)

Semnele de toxicitate orală la rozătoare au fost cele caracteristice pentru neurolepticele cu potență mare: hipoactivitate, comă, tremor, convulsii clonice, salivare și creștere în greutate. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoarece) 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, doze orale unice de până la 100 mg/kg au provocat o stare de prostrație și, la doze mai mari, semiconștiență.

Toxicitate după doze repetate

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

Toxicitate hematologică

La fiecare specie s-au observat efecte asupra parametrilor hematologici, incluzând reduceri dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoarece și reduceri nespecifice ale numărului leucocitelor circulante la 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 (expunere totală la olanzapină [ASC] de 12-15 ori mai mare decât pentru doza de 12 mg/zi la om) s-au dezvoltat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie nu au existat reacții adverse asupra celulelor progenitoare și proliferative din măduva osoasă.

Toxicitate asupra reproducerii

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

administrat 3 mg/kg (de 9 ori doza maximă la om). La puii femelelor de șobolan tratați cu olanzapină s-au observat întârzieri ale dezvoltării fetale și reduceri tranzitorii ale activității puilor.

Mutagenitate

Olanzapina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen în întreaga gamă de teste standard, care au inclus teste de mutații bacteriene și teste *in vitro* și *in vivo* la mamifere.

Carcinogenitate

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol E 421
Celuloză microcristalină
Aspartam E 951
Crospovidonă
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al, în cutii a câte 28 & 56 comprimate.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/005 Olazax – 20 mg – comprimate – 28 comprimate
EU/1/09/597/010 Olazax – 20 mg – comprimate – 56 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : 11.12.2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22.08.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații suplimentare cu privire la acest produs medicamentos sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului [http: //www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURA ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o
Fibíchova 143, 566 17
Vysoké Mýto
Republica Cehă

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (PSUR)**

Cerințele pentru depunerea PSUR-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI UTILIZAREA EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI

- **Plan de Management al Riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 5 mg comprimate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține olanzapină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat
28 comprimate
56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/001
EU/1/09/597/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Olazax 5 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 5 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 7,5 mg comprimate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține olanzapină 7,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat
28 comprimate
56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/002
EU/1/09/597/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Olazax 7,5 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 7,5 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 10 mg comprimate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține olanzapină 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat
28 comprimate
56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/003
EU/1/09/597/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Olazax 10 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 10 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 15 mg comprimate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține olanzapină 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat
28 comprimate
56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/004
EU/1/09/597/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Olazax 15 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 15 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 20 mg comprimate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține olanzapină 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat
28 comprimate
56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/597/005
EU/1/09/597/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Olazax 20 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olazax 20 mg comprimate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie/Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Olazax 5 mg comprimate
Olazax 7,5 mg comprimate
Olazax 10 mg comprimate
Olazax 15 mg comprimate
Olazax 20 mg comprimate
olanzapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Olazax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Olazax
3. Cum să luați Olazax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Olazax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este OLAZAX și pentru ce se utilizează

Olazax conține substanța activă olanzapină. Olazax aparține grupului de medicamente denumit antipsihotice și se folosește pentru tratamentul următoarelor boli:

- Schizofrenia, vederea, auzirea sau simțirea unor lucruri care nu sunt prezente, convingerile eronate, suspiciunea neobișnuită și tendința la izolare. Persoanele cu această boală pot, de asemenea, să se simtă deprimați, anxioși sau tensionați.
- Episoade maniacale moderate până la severe afecțiune cu simptome cum ar fi stare de excitație sau euforie.

OLAZAX a demonstrat prevenirea recurenței acestor simptome la pacienții cu afecțiune bipolară ale căror episoade maniacale au răspuns la tratamentul cu olanzapină.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați OLAZAX

Nu luați Olazax

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la olanzapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6.1). Reacția alergică este caracterizată prin erupție trecătoare pe piele, mâncărime, umflarea feței, umflare a buzelor sau scurtarea respirației. Dacă vi s-a întâmplat așa ceva, spuneți-i medicului dumneavoastră.
- Dacă ați fost diagnosticat anterior cu probleme oculare ca de exemplu unele tipuri de glaucom (presiune crescută în interiorul ochiului).

Atenționări și precauții

Înainte să luați OLAZAX, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- Nu este recomandată utilizarea OLAZAX la pacienții vârstnici cu demență deoarece poate avea reacții adverse grave
- Medicamentele de acest tip pot provoca mișcări neobișnuite, în special la nivelul feței sau limbii. Dacă vi se întâmplă aceasta după ce ați luat Olazax, spuneți-i medicului dumneavoastră.
- Foarte rar, medicamente de acest tip determină o combinație de febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și toropeală sau somnolență. Dacă se întâmplă acest lucru, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- La pacienții care iau OLAZAX a fost observată creșterea în greutate. Trebuie să vă măsurați cu regularitate greutatea. Dacă este necesar, luați în considerare adresarea către un dietician sau ajutor în vederea unui regim alimentar.
- La pacienții care iau OLAZAX a fost observat un nivel crescut al zahărului din sânge și al lipidelor (trigliceride și colesterol). Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande analize ale zahărului din sânge și ale anumitor grăsimi înainte de a începe să utilizați OLAZAX și cu regularitate în timpul tratamentului.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are istoric de cheaguri de sânge, deoarece aceste medicamente au fost asociate cu formarea cheagurilor de sânge.

Dacă suferiți de oricare dintre bolile următoare, spuneți-i medicului dumneavoastră cât mai repede posibil:

- Accident vascular cerebral sau accident vascular cerebral minor (simptome trecătoare de accident vascular cerebral)
- Boală Parkinson
- Probleme cu prostata
- Intestin blocat (ileus paralytic)
- Boală de ficat sau rinichi
- Tulburări de sânge
- Boală de inimă
- Diabet zaharat
- Crize convulsive
- Dacă știți că ați putea avea o lipsă de sare în organism, determinată de un episod sever, prelungit de diaree sau vărsături (greață) sau din cauza utilizării diureticelor (medicamente ce favorizează eliminarea apei)

Dacă suferiți de demență, dumneavoastră, rudele sau aparținătorul dumneavoastră, trebuie să spună medicului dacă ați avut vreodată accident vascular cerebral sau accident vascular cerebral minor.

Ca măsură de precauție uzuală, dacă aveți vârsta peste 65 ani, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze tensiunea arterială.

Copii și adolescenți

Olazax nu este destinat pacienților cu vârsta sub 18 ani.

OLAZAX împreună cu alte medicamente

În timp ce luați Olazax, nu luați alte medicamente decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că se poate. Dacă luați Olazax în asociere cu antidepresive sau cu medicamente care se iau pentru anxietate sau care vă ajută să dormiți (tranchilizante), s-ar putea să vă simțiți somnolent.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente pentru boală Parkinson.

În mod deosebit spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- Medicamente pentru boală Parkinson
- Carbamazepină (un medicament antiepileptic și stabilizator al dispoziției), fluvoxamină (un antidepresiv) sau ciprofloxacina (un antibiotic) – s-ar putea să fie necesară modificarea dozei de OLAZAX.

Olazax împreună cu alcool

Nu consumați alcool etilic dacă utilizați Olazax, deoarece administrarea împreună cu și alcoolul etilic vă pot face să vă simțiți somnolent.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament în timp ce alăptați pentru că mici cantități de Olazax pot trece în lapte.

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuții ale căror mame au utilizat Olazax în ultimul trimestru de sarcină (ultimele 3 luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme de respirație și dificultăți de hrănire. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, poate fi necesar să vă contactați medicul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Atunci când luați Olazax există riscul să vă simțiți somnolent. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun fel de utilaje. Discutați cu medicul dumneavoastră.

Olazax conține aspartam, o sursă de fenilalanină. Aceasta poate fi dăunătoare persoanelor cu fenilcetonurie.

3. Cum să luați OLAZAX

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Olazax să luați și cât timp trebuie să continuați să le luați. Doza zilnică de Olazax este între 5 și 20 mg. Spuneți medicului dumneavoastră dacă simptomele reapar, dar nu întrerupeți tratamentul cu Olazax decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Trebuie să luați comprimatele de Olazax o dată pe zi, conform indicației medicului dumneavoastră. Încercați să luați comprimatele în fiecare zi la aceeași oră. Nu are importanță dacă le luați cu sau fără alimente. Olazax comprimate sunt pentru administrare orală. Trebuie să înghițiți comprimatele de Olazax întregi, cu apă.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Olazax

Pacienții care au luat mai mult Olazax decât trebuie au prezentat următoarele simptome: bătăi rapide ale inimii, agitație/agresivitate, tulburări de vorbire, mișcări neobișnuite (în special la nivelul feței sau limbii) și un nivel de conștiență redus. Alte simptome pot fi: confuzie acută, convulsii (epilepsie), comă, o combinație de febră, respirație mai rapidă, transpirații, rigiditate musculară și toropeală sau

somnolență, scăderea frecvenței respiratorii, aspirație traheo-bronșică, tensiune arterială mare sau tensiune arterială mică, ritmuri anormale ale inimii. Luați legătura imediat cu medicul dumneavoastră sau mergeți la spital dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus. Arătați medicului cutia dumneavoastră cu comprimate.

Dacă uitați să luați Olazax

Luați comprimatele de îndată ce v-ați amintit. Nu luați două doze în aceeași zi.

Dacă încetați să luați Olazax

Nu încetați să luați comprimatele numai pentru că vă simțiți mai bine. Este important să continuați să luați Olazax atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă încetați brusc să luați Olazax, pot apare simptome precum transpirații, incapacitatea de a dormi, tremurături, anxietate sau grețuri și vărsături. Înainte de a opri tratamentul, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să reduceți doza gradat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți:

- Mișcări neobișnuite (o reacție adversă frecventă care poate afecta până la 1 din 10 persoane) în special la nivelul feței sau limbii
- Cheguri de sânge în vene (o reacție adversă mai puțin frecventă care poate afecta până la 1 din 100 persoane) în special la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și roșeața picioarelor), care pot să migreze de-a lungul vaselor până în plămâni și pot provoca durere în piept și dificultăți de respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome cereți imediat ajutor medical
- Asocierea unor simptome de febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și stare de confuzie sau somnolență (frecvența acestei reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile) .

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) incluzând creștere în greutate, somnolență și creștere a valorilor prolactinei din sânge. La începutul tratamentului, unele persoane pot simți senzație de amețală sau leșin (cu rărirea bățăilor inimii), în special atunci când se ridică în picioare din poziția șezândă sau culcată. Acest lucru trece, de obicei, de la sine, dar dacă nu dispăre, spuneți-i medicului dumneavoastră.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) includ modificări ale numărului unor celule din sânge, ale cantității de grăsimi din circulație la începutul tratamentului, creștere temporară a enzimelor din ficat, creștere a valorilor zahărului din sânge și urină, creștere a nivelurilor de acid uric și creatin fosfokinasa din sânge, senzație mai accentuată de foame, amețeli, neliniște, tremor, mișcări neobișnuite (diskinezii), constipație, uscarea a gurii, erupție trecătoare pe piele, pierdere a forței, oboseală extremă, retenție de apă care duce la umflarea mâinilor, încheieturilor și picioarelor, febră, dureri ale articulațiilor, tulburări sexuale cum este scăderea libidoului la bărbați și femei sau disfuncție erectilă la bărbați.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) includ hipersensibilitate (de exemplu edem la nivelul cavității bucale și gâtului, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele), declanșare sau

aggravare a diabetului zaharat, asociat ocazional cu cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, convulsii, de obicei asociate cu un istoric de convulsii (epilepsie), rigiditate sau spasme musculare (incluzând mișcări ale ochilor), sindromul picioarelor neliniștite, tulburări de vorbire, balbism (bâlbâială), scădere a frecvenței cardiace, creștere a sensibilității la expunerea la soare, sângerare din nas, distensie abdominală, hipersalivație, pierderea memoriei sau uitare, incontinență urinară, lipsa abilității de a urina, cădere a părului, absența menstruației sau scădere a numărului perioadelor menstruale și modificări la nivelul sânilor la bărbați și femei, cum este secreția anormală de lapte sau mărirea anormală a volumului sânilor.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane) scădere a temperaturii normale a corpului, ritmuri anormale ale inimii, moarte subită inexplicabilă, inflamație a pancreasului, care se manifestă prin dureri severe de stomac, febră și greață, boală de ficat manifestată ca îngălbenirea pielii și a albului ochilor, boală musculară care se prezintă sub formă de înțepături și durere și erecție prelungită și/sau dureroasă.

Reacțiile adverse foarte rare includ reacții alergice grave, cum este reacția indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Sindromul DRESS se manifestă inițial sub forma unor simptome asemănătoare gripei, cu erupții cutanate la nivelul feței, iar apoi cu erupții cutanate extinse, febră, mărirea nodulilor limfatici, creșterea nivelurilor enzimelor hepatice și cu creșterea unui tip de celule albe (eozinofilie).

Pacienții vârstnici cu demență care iau olanzapină pot prezenta accidente vasculare cerebrale, pneumonie, pierderi necontrolate de urină, căderi, oboseală extremă, halucinații vizuale, o creștere a temperaturii corpului, înroșire a pielii sau dificultăți la mers. La acest grup de pacienți s-au raportat și unele decese.

La pacienții cu boală Parkinson, Olazax poate să agraveze simptomele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează OLAZAX

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Olazax după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Olazax

- Substanța activă este olanzapina.
- Fiecare comprimat conține olanzapină 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg.

- Celelalte componente sunt: manitol (E421), celuloză microcristalină, aspartam (E 951), crospovidonă, stearat de magneziu.

Cum arată Olazax și conținutul ambalajului

Olazax 5 mg sunt comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “B” pe una din fețe.

Olazax 7,5 mg:

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “C” pe una din fețe.

Olazax 10 mg:

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “OL” pe una din fețe și cu “D” pe cealaltă față.

Olazax 15 mg:

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “OL” pe una din fețe și cu “E” pe cealaltă față.

Olazax 20 mg:

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, cu margini teșite, marcate cu “OL” pe una din fețe și cu “F” pe cealaltă față.

Olazax 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg sunt disponibile în blistere din aluminiu a câte 28 & 56 comprimate.

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

Fabricantul

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

Acest prospect a fost revizuit în

{luna XXXX}

Informații suplimentare cu privire la acest produs sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>