

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bloonis 10 mg comprimate orodispersabile

Bloonis 15 mg comprimate orodispersabile

Bloonis 20 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat orodispersabil conține lactoză monohidrat 178,30 mg și sodiu maxim 0,27 mg.

Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 15 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat orodispersabil conține lactoză monohidrat 267,45 mg și sodiu maxim 0,41 mg.

Fiecare comprimat orodispersabil conține olanzapină 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat orodispersabil conține lactoză monohidrat 356,60 mg și sodiu maxim 0,54 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Bloonis 10 mg: Comprimate orodispersabile rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, cu o linie mediană pe o față și netede pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

Bloonis 15 mg: Comprimate orodispersabile rotunde, netede, biconvexe, de culoare galbenă, marcat cu Z pe una dintre fețe.

Bloonis 20 mg: Comprimate orodispersabile rotunde, netede, biconvexe, de culoare galbenă, cu o linie mediană pe o față și marcate cu Z pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată pentru tratamentul schizofreniei.

La pacienții care au răspuns inițial la olanzapină, tratamentul de întreținere cu olanzapină este 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

Doze

Adulți

Schizofrenie

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

Episod maniacal

Doza inițială este de 15 mg ca doză zilnică unică în monoterapie sau de 10 mg pe zi în tratamentul asociat (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. Dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar), cu medicație suplimentară pentru tratamentul modificărilor de dispoziție, în funcție de starea clinică.

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

Comprimatul orodispersabil de olanzapină este bioechivalent cu comprimatele filmate de olanzapină, cu o rată și cu un grad de absorbție similare. Comprimatul orodispersabil are aceeași doză și frecvență de administrare precum comprimatele filmate de olanzapină. Comprimatele orodispersabile de olanzapină pot fi utilizate ca o alternativă la comprimatele filmate de olanzapină.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este indicată utilizarea 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 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 această doză poate fi crescută numai cu prudență.

Fumători

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dintre doze să fie modificate de rutină la nefumători comparativ cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă 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, vârstă înaintată, status de nefumător), trebuie luată în considerare posibilitatea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozei la acești pacienți trebuie făcută cu prudență (Vezi pct. 4.5 și 5.2).

În cazul în care sunt considerate necesare creșteri ale dozei cu 2,5 mg, trebuie utilizate comprimatele filmate Bloonis.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. În studiile clinice de scurtă durată la pacienții adolescenți, s-a raportat o magnitudine mai mare a creșterii în greutate, a modificărilor profilului lipidic și prolactinei, comparativ cu studiile la pacienți adulți (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Olanzapina se poate administra indiferent de orarul meselor, deoarece absorbția nu este influențată de alimente.

Comprimatul orodispersabil de Bloonis trebuie introdus în cavitatea bucală, unde se dispersează rapid în salivă, astfel încât să poată fi ușor de înghițit. Alternativ, acesta poate fi dispersat într-un pahar plin cu apă imediat înainte de administrare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu risc cunoscut de glaucom cu unghi 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 parcursul acestei perioade, pacienții trebuie atent monitorizați.

Psihoza și/sau tulburări de comportament asociate demenței

Olanzapina nu este recomandată pentru utilizare la pacienți cu psihoză asociată demenței și/sau tulburări de comportament asociate demenței din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident vascular cerebral. În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni), la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani), cu psihoză și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a observat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența mai mare 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 acest grup de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta > 65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia, cu sau fără aspirație) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate acestea, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, independent de acești factori.

În aceleași studii clinice, 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 și toți pacienții la care s-a administrat placebo, care au avut evenimente adverse cerebrovasculare, au avut factori de risc pre-existenți. Vârsta >75 ani și demența de tip vascular/mixt au fost identificați ca factori de risc pentru apariția EACV în asociere cu tratamentul cu olanzapină. În aceste studii clinice, nu s-a stabilit eficacitatea olanzapinei.

Boala Parkinson

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei pentru tratamentul psihozei asociate cu administrarea de agonști dopaminergici la pacienții cu boala Parkinson. În studiile clinice, agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor s-au raportat foarte frecvent și mai frecvent comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8) și olanzapina nu a fost mai eficace decât placebo în tratamentul simptomelor psihotice. În aceste studii clinice, inițial a fost necesar ca pacienții să fie stabili la cea mai mică doză eficace de medicamente anti-parkinsoniene (agonist dopaminergic) și să rămână cu aceleași medicamente și doze de anti-parkinsoniene pe toată durata studiului. Tratamentul cu olanzapină a început cu o doză de 2,5 mg pe 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 poate pune viața în pericol asociat medicației antipsihotice. Cazuri rare raportate ca SNM au fost, de asemenea, asociate cu tratamentul cu olanzapină. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea statusului mental și semne de tulburări vegetative (puls neregulat sau oscilații tensionale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea concentrațiilor creatinfosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Dacă pacientul dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, incluzând olanzapina.

Hiperglicemie și diabet zaharat

Mai puțin frecvent s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat, asociate ocazional cu cetoacidoză sau comă, incluzând unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat o creștere inițială a greutateii corporale, care poate fi un factor predispozant. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată, în conformitate cu ghidurile de utilizare a medicamentelor antipsihotice, de exemplu determinarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului cu olanzapină și apoi anual.

Pacienții tratați cu oricare medicamente antipsihotice, incluzând olanzapină, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (precum polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune) și pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați periodic pentru depistarea deteriorării controlului glicemiei. Greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, de exemplu la inițierea tratamentului, la 4, 8 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Modificări ale profilului lipidic

În studiile clinice controlate cu placebo, s-au observat alterări nedorite ale profilului lipidic la pacienții tratați cu olanzapină (vezi pct. 4.8). Alterările profilului lipidic trebuie abordate corespunzător din punct de vedere clinic, în special la pacienții cu dislipidemie și la pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor profilului lipidic. La pacienții tratați cu oricare medicamente antipsihotice, incluzând olanzapină, trebuie monitorizate în mod regulat concentrațiile plasmatice ale lipidelor, în conformitate cu ghidurile de utilizare a medicamentelor antipsihotice, de exemplu la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi la fiecare 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 activitate. Cu toate acestea, deoarece experiența clinică cu olanzapină la pacienții cu afecțiuni asociate este limitată, se recomandă prudență în prescrierea medicamentului la pacienții cu hipertrofie de prostată, ileus paralytic și afecțiuni înrudite.

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale concentrațiilor transaminazelor hepatice, alanin amino-transferaza (ALT) și aspartat amino-transferaza (AST), în special la începutul tratamentului. Este necesară prudență și monitorizarea pacienților cu concentrații mari ale ALT și/sau AST, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni pre-existente asociate cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme cu afectare hepatocelulară, forme cu colestază sau forme mixte), 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/supresie medulară determinată de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de afecțiuni concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții

cu afecțiuni cu hipereozinofilie sau cu afecțiuni mieloproliferative. Neutropenia a fost frecvent raportată atunci când olanzapina a fost utilizată concomitent cu valproat (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului

Rar ($\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$) s-au raportat simptome acute, cum sunt transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață sau vărsături, atunci când tratamentul cu olanzapină este întrerupt brusc.

Intervalul QT

În studiile clinice, prelungirea intervalului QTc semnificativă clinic (corecția tip Fridericia a intervalului QT [QTcF] ≥ 500 milisekunde [msec] oricând după momentul inițial, la pacienții cu valori inițiale ale QTcF < 500 msec) a fost mai puțin frecventă (0,1% până la 1%) la pacienții tratați cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, fără diferențe semnificative în ceea ce privește evenimentele cardiace asociate. Cu toate acestea, este necesară prudență atunci când olanzapina este prescrisă în asociere cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie sau hipomagneziemie.

Tromboembolism

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

Activitate generală asupra SNC

Având în vedere efectele principale ale olanzapinei asupra sistemului nervos central (SNC), este necesară prudență atunci când aceasta se administrează în asociere cu alte medicamente cu acțiune centrală și cu alcoolul etilic. Deoarece prezintă antagonism dopaminergic *in vitro*, olanzapina poate să antagonizeze efectele agoniștilor dopaminergici direcți și indirecti.

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de convulsii 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 de convulsii 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 scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Aceste simptome se pot accentua temporar sau chiar apar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială ortostatică

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

Moarte subită de cauză cardiacă

În raportările după punerea pe piață a olanzapinei, moartea subită de cauză cardiacă a fost raportată la pacienți tratați cu olanzapină. Într-un studiu clinic de cohortă, retrospectiv, observațional, riscul de moarte subită presupusă de cauză cardiacă la pacienți tratați cu olanzapină a fost de aproximativ două ori mai mare comparativ cu pacienții care nu utilizau antipsihotice. În studiu, riscul asociat olanzapinei a fost comparabil cu riscul asociat antipsihoticelor atipice incluse într-o analiză globală.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Olanzapina nu este indicată pentru utilizare în tratamentul copiilor și adolescenților. Studii efectuate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creștere ponderală, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale prolactinei. (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Lactoză

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Interacțiuni potențiale care influențează olanzapina

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

Inducția CYP1A2

Metabolizarea olanzapinei poate să fie indusă de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate determina la scăderea concentrațiilor plasmatiche ale 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).

Inhibarea CYP1A2

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

Reducerea biodisponibilității

Cărbunele activat reduce biodisponibilitatea după administrarea pe cale 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 (aluminu, magneziu) sau cimetidina nu influențează semnificativ farmacocinetica olanzapinei.

Potențialul olanzapinei de a influența efectele altor medicamente

Olanzapina poate să antagonizeze efectele agonștilor dopaminergici direcți și indirecti. Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzime ale CYP450 (de exemplu 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Astfel, nu este de așteptat nicio 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 2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni atunci când a fost administrată în asociere cu litiu sau biperiden. Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor plasmatiche ale valproatului nu a indicat necesitatea ajustării dozei de valproat după introducerea administrării concomitente 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.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a olanzapinei cu medicamente anti-parkinsoniene la pacienții cu boală Parkinson și demență (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 clinice adecvate și bine controlate la gravide. Pacientelor trebuie să li se recomande să-și anunțe medicul dacă rămân gravide sau dacă intenționează să rămână gravide în timpul tratamentului cu olanzapină. Cu toate acestea, deoarece experiența la om este limitată, olanzapina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial la făt.

La nou-născuții expuși la medicație antipsihotică (inclusiv olanzapină) în trimestrul al treilea de sarcină, pot apărea reacții adverse, inclusiv reacții extrapiramidale și/sau simptome de întrerupere, care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat simptome precum agitație, hipertonie musculară, hipotonie musculară, tremor, somnolență, tulburări respiratorii și dificultăți de alimentație. În consecință, 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 starea 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 manevrarea utilajelor, inclusiv a autovehiculelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul 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 somnolență, creștere ponderală, eozinofilie, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor (vezi pct. 4.4), glucozurie, creștere a apetitului alimentar, amețeli, acatizie, parkinsonism, leucopenie, neutropenie (vezi pct. 4.4), diskinezie, hipotensiune arterială ortostatică, efecte anticolinergice, creșteri tranzitorii asimptomatice ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.4), erupții cutanate tranzitorii, astenie, fătigabilitate, piroxie, artralгии, creșterea valorilor fosfatazei alcaline, creșterea valorilor gamma glutamiltransferazei, creșterea valorilor acidului uric, creșterea valorilor creatin-fosfokinazei și edeme.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse și investigațiile de laborator din timpul studiilor clinice, precum și din raportările spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența evenimentelor enumerate este definită după cum urmează: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|---|--|---|--------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice | | | | |
| | Eozinofilie Leucopemie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰ | | Trombocitopenie ¹¹ | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | | |
| | | Hipersensibilitate ¹¹ | | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | | | |
| Creștere ponderală ¹ | Concentrații plasmatică crescute ale colesterolului ^{2,3} Valori crescute ale glicemiei ⁴ Concentrații plasmatică crescute ale trigliceridelor ^{2,5} Glucozurie Creșterea apetitului alimentar | Apariția sau agravarea 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 | Convulsiile, atunci când în cele mai multe cazuri s-au raportat antecedente de convulsii sau factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹ Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite | Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² Simptome determinate de întreruperea tratamentului ^{7, 12} | |
| Tulburări cardiace | | | | |
| | | Bradicardie Prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4) | Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) ¹¹ | |
| Tulburări vasculare | | | | |
| Hipotensiune arterială | | Tromboembolism (incluzând | | |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| ortostatică ¹⁰ | | 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 | Pancreatită ¹¹ | |
| Tulburări hepatobiliare | | | | |
| | Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale concentrațiilor transaminazelor hepatice (ALT, AST), în special la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4) | | Hepatită (incluzând forme cu afectare hepatocelulară, forme cu colestază sau forme mixte) ¹¹ | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | | | |
| | Erupții cutanate tranzitorii | Reacție de fotosensibilitate Alopecie | | Reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | | | |
| | Artralgi ⁹ | | Rabdomioliză ¹¹ | |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | | |
| | | Incontinență urinară Retenție urinară Micțiune ezitantă ¹¹ | | |
| Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală | | | | |
| | | | | Sindrom de întrerupere la nou născut (vezi pct 4.6) |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui | | | | |
| | Disfuncție erectilă la bărbați Scăderea libidoului la bărbați și femei | Amenoree Mărirea sânelor Galactoree la femei Ginecomastie/ mărirea sânelor la bărbați | Priapism ¹² | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | | |
| | Astenie Fatigabilitate Edeme Pirexie ¹⁰ | | | |

| Investigații diagnostice | | | | |
|---|--|---|--|--|
| Concentrații plasmatice crescute ale prolactinei ⁸ | Concentrații plasmatice crescute ale fosfatazei alcaline ¹⁰ Concentrații plasmatice crescute ale creatin-fosfokinazei ¹¹ Concentrații plasmatice crescute ale gamma glutamiltransferazei ¹⁰ Concentrații plasmatice crescute ale acidului uric ¹⁰ | Concentrații plasmatice crescute ale bilirubinei totale | | |

¹ Creșterea ponderală, semnificativă din punct de vedere clinic, a fost observată față de valorile inițiale ale tuturor categoriilor de indici de masă corporală (IMC). După tratament de scurtă durată (durata mediană de 47 zile), creșterea ponderală $\geq 7\%$ față de greutatea inițială a fost foarte frecventă (22,2%), $\geq 15\%$ a fost frecventă (4,2%) și $\geq 25\%$ a fost mai puțin frecventă (0,8%). O creștere ponderală cu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ și $\geq 25\%$ față de greutatea inițială a fost observată foarte frecvent (64,4%, 31,7% și, respectiv, 12,3%) la pacienții tratați pe termen lung (cel puțin 48 săptămâni).

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

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

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

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

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

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

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

⁹ Efect advers identificat în studiile clinice din Baza de Date Integrată pentru Olanzapină.

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

¹¹ Efect advers identificat din raportările spontane după punerea pe piață, cu frecvența determinată folosind datele din Baza de Date Integrată pentru Olanzapină.

¹²Efect advers identificat din raportările spontane după punerea pe piață cu frecvență estimată la limita superioară a intervalului de încredere de 95% utilizând datele Bazei de Date Integrată pentru Olanzapină

Expunere pe termen lung (cel puțin 48 săptămâni)

Proporția pacienților care au înregistrat modificări nedorite, semnificative clinic ale creșterii ponderale, glicemiei, colesterolului total/LDL/HDL sau trigliceridelor, a crescut de-a lungul timpului. La pacienții adulți care au încheiat o perioadă de tratament de 9-12 luni, rata de creștere a valorilor medii ale glicemiei a încetinit după aproximativ 4-6 luni.

Informații suplimentare la grupe speciale de pacienți

În studiile clinice la pacienții vârstnici cu demență, tratamentul cu olanzapină a fost asociat cu o incidență crescută a deceselor și a evenimentelor adverse cerebrovasculare comparativ cu placebo (vezi 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 boală Parkinson, s-au raportat foarte frecvent și mai frecvent decât după administrarea de placebo agravarea simptomatologiei parkinsoniene și halucinații.

Într-un studiu clinic la pacienții cu episod maniacal în cadrul tulburării bipolare, tratamentul asociat cu valproat și olanzapină a determinat o incidență a neutropeniei de 4,1%; un factor potențial favorizant ar putea fi concentrațiile plasmatice crescute ale valproatului. Olanzapina administrată în asociere cu litiu sau valproat a determinat creșterea frecvenței ($\geq 10\%$) tremorului, xerostomiei, apetitului alimentar crescut și creșterii ponderale. De asemenea, au fost raportate frecvent tulburări de vorbire. În timpul tratamentului cu olanzapină în asociere cu litiu sau divalproex, în faza inițială a tratamentului (până la 6 săptămâni), la 17,4% dintre pacienți s-a produs o creștere a greutateii corporale cu $\geq 7\%$ față de valoarea inițială. Tratamentul îndelungat cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea recăderilor la pacienții cu tulburare bipolară a fost asociat, la 39,9% dintre pacienți, cu o creștere cu $\geq 7\%$ 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. Deși nu au fost efectuate studii clinice comparative între adolescenți și adulți, datele din studiile clinice la adolescenți au fost comparate cu cele din studiile clinice la adulți.

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

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

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: creștere ponderală¹³, concentrații plasmatice crescute ale trigliceridelor¹⁴, apetit alimentar crescut

Frecvente: concentrații plasmatice crescute ale colesterolului¹⁵

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: sedare (inclusiv hipersomnie, letargie, somnolență)

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: xerostomie

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice (ALT/AST; vezi pct. 4.4)

Investigații diagnostice

Foarte frecvent: bilirubină totală scăzută, GGT crescută, concentrații plasmatice crescute ale prolactinei¹⁶.

¹³ După tratamentul pe termen scurt (durată mediană de 22 zile), creșterea ponderală cu $\geq 7\%$ față de greutatea inițială (kg) a fost foarte frecventă (40,6%), cu $\geq 15\%$ față de greutatea inițială a fost frecventă (7,1%) și cu $\geq 25\%$ față de greutatea inițială a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii pe termen lung (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au crescut în greutate cu $\geq 7\%$, 55,3% au crescut în greutate cu $\geq 15\%$ și 29,1% au crescut în greutate cu $\geq 25\%$ față de greutatea inițială.

¹⁴ Observată pentru concentrații inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,016$ mmol/l) care au ajuns la concentrații crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările concentrațiilor inițiale ale trigliceridelor în condiții de repaus alimentar de la concentrații limită ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) la concentrații crescute ($\geq 1,467$ mmol/l).

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

¹⁶ Concentrații plasmatice crescute ale prolactinei au fost raportate la 47,4% dintre pacienții adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

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

Tratament

Nu există un antidot specific pentru olanzapină. Nu se recomandă provocarea emezei. Pot fi indicate măsurile standard pentru tratamentul supradozajului (de exemplu lavaj gastric, administrarea de cărbune activat). S-a demonstrat că administrarea concomitentă a cărbunelui activat reduce biodisponibilitatea după administrarea orală a olanzapinei cu 50 până la 60%. Trebuie instituite tratamentul simptomatic și monitorizarea funcțiilor vitale în funcție de starea clinică, incluzând tratamentul hipotensiunii arteriale și al colapsului circulator și susținerea funcției respiratorii. Nu se vor folosi adrenalină, dopamină sau alte medicamente simpatomimetice cu activitate beta-agonistă, deoarece stimularea receptorilor beta poate agrava hipotensiunea arterială. Este necesară

monitorizare cardiovasculară pentru depistarea unor posibile aritmii. Supravegherea și monitorizarea medicală strictă trebuie continuate până când pacientul recuperează din punct de vedere clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice; diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine, Codul ATC: N05AH03.

Efecte farmacodinamice

Olanzapina este un medicament antipsihotic, antimaniacal și stabilizator al dispoziției cu profil farmacologic larg, care include mai multe sisteme de receptori.

În studiile preclinice, olanzapina a demonstrat afinitate ($K_i < 100$ nM) față de o serie de receptori: serotoninergici 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; receptorii dopaminergici D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptorii colinergici muscarinici M₁-M₅; pentru receptorii α_1 adrenergici; pentru receptorii histaminergici H₁. Studiile comportamentale cu olanzapină efectuate la animale au evidențiat că aceasta prezintă antagonism 5-HT serotoninergic, dopaminergic și colinergic, în concordanță cu profilul legării de receptor. Pe modele *in vitro*, olanzapina a demonstrat o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5-HT₂ decât pentru receptorii dopaminergici D₂, iar pe modele *in vivo*, a demonstrat o activitate mai mare pentru receptorii 5-HT₂ decât pentru receptorii D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, o acțiune slabă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care indică reacții adverse motorii. Spre deosebire de anumite alte medicamente antipsihotice, olanzapina crește responsivitatea într-un test „anxiolitic”.

Într-un studiu de tomografie cu emisie de pozitroni (TEP) efectuat la voluntari sănătoși la care s-a administrat o doză unică orală (10 mg), olanzapina a determinat un grad mai mare de ocupare a receptorilor 5-HT_{2A} decât a celor dopaminergici D₂. În plus, un studiu utilizând tomografia computerizată cu emisie monofotonică (SPECT) efectuat la pacienți cu schizofrenie a evidențiat că pacienții care au răspuns la tratamentul cu olanzapină au avut un grad de ocupare a receptorilor D₂ striatale mai mic decât pacienții care au răspuns la tratamentul cu anumite alte antipsihotice și decât pacienții care au răspuns la tratamentul cu risperidonă, dar comparabil cu cei care au răspuns la tratamentul cu clozapină.

Eficacitate clinică

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

Într-un studiu comparativ, multinațional, dublu-orb, care a inclus 1481 pacienți cu schizofrenie, tulburări schizoafective și tulburări asociate având grade diferite de simptome de depresie asociate (media inițială a scorului de 16,6 pe Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), o analiză secundară prospectivă a modificării scorului dispoziției de la momentul inițierii tratamentului până la încetarea acestuia a demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic a acestui scor ($p=0,001$) în favoarea olanzapinei (-6,0) fata de haloperidol (-3,1).

La pacienții cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare, olanzapina a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu placebo și comparativ cu valproatul 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 litiu sau cu valproat.

Într-un studiu cu durata de 12 luni pentru prevenirea recăderilor episoadelor maniacale la pacienți aflați în remisiune după tratament cu olanzapină și care au fost apoi repartizați randomizat pentru tratamentul cu olanzapină sau pentru a li se administra placebo, olanzapina a demonstrat o superioritate semnificativă statistic comparativ cu placebo din punct de vedere al criteriului de evaluare final principal al recurenței tulburării bipolare. Olanzapina a demonstrat de asemenea un 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 pentru prevenirea recurențelor episoadelor maniacale la pacienți aflați în remisiune după tratament cu olanzapină în asociere cu litiu și care au fost apoi repartizați randomizat pentru tratamentul cu olanzapină sau litiu în monoterapie, olanzapina a prezentat o non-inferioritate statistică față de litiu din punct de vedere al criteriului principal de evaluare, recurența tulburării bipolare (olanzapină 30,0%, litiu 38,3%; p=0,055).

Într-un studiu privind tratamentul asociat, cu durata de 18 luni, la pacienți cu episoade maniacale sau mixte stabilizați cu olanzapină și un stabilizator al dispoziției (litiu sau valproat), asocierea pe termen lung a olanzapinei și litiului sau valproatului nu a fost semnificativ statistic superioară monoterapiei cu litiu sau valproat în întârzierea recurenței tulburării bipolare, definită conform criteriilor diagnostice.

Copii și adolescenți

Datele de eficacitate controlate la adolescenți (vârsta între 13 - 17 ani) sunt limitate la studii pe termen scurt în tratamentul schizofreniei (6 săptămâni) și al maniei asociate tulburării bipolare de tip I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina a fost utilizată într-un interval de dozare flexibil, începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg/zi. În timpul tratamentului cu olanzapină, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Amplitudinea modificărilor concentrațiilor plasmatiche colesterolului total, colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) în condiții de repaus alimentar a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța în administrare pe termen lung (vezi pct. 4.4 și 4.8).

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatul orodispersabil de olanzapină este bioechivalent cu comprimatele filmate de olanzapină, cu o rată și cu un grad de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile de olanzapină pot fi utilizate ca o alternativă la comprimatele filmate de olanzapină.

Absorbție

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

Distribuție

Proporția legării olanzapinei de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 93% pentru intervalul concentrațiilor cuprins între aproximativ 7 ng/ml și aproximativ 1000 ng/ml. Olanzapina se leagă predominant de albumină și de α_1 -glicoproteina acidă.

Metabolizare

Olanzapina este metabolizată la nivel hepatic prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuronidul, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Izoenzimele CYP1A2 și CYP2D6 ale citocromului P450 contribuie la formarea metaboliților N-demetil și 2-hidroximetil; ambii metaboliți, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina în formă nemodificată.

Eliminare

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

La vârstnici (65 ani și peste) sănătoși, comparativ cu subiecți mai tineri, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost prelungit (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 cuprinse între 5 și 20 mg/zi nu s-au asociat cu un profil deosebit al evenimentelor adverse.

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

Utilizarea la pacienții cu insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) comparativ cu subiecții sănătoși, nu au existat diferențe semnificative privind timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (37,7 ore comparativ cu 32,4 ore) sau clearance-ul medicamentului (21,2 l/oră comparativ cu 25,0 l/oră). Într-un studiu de echilibru al maselor s-a evidențiat că aproximativ 57% din olanzapina marcată radioactiv s-a regăsit în urină, în principal ca metaboliți.

Insuficiența hepatică

Un studiu restrâns efectuat la 6 pacienți cu 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 pentru olanzapină este mică 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 la adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută (după doză unică)

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

Toxicitate după doze repetate

În studii cu durata 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 șobolan, efectele reversibile concordante cu creșterea concentrațiilor prolactinei au inclus reducerea greutateii ovarelor și a uterului și modificări morfologice ale epiteliului vaginal și ale 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 osoase. La câțiva câini la care s-au administrat doze de 8 sau 10 mg/kg/zi (expunere totală la olanzapină [aria de sub curbă-ASC] de 12-15 ori mai mare decât pentru doza de 12 mg la om) s-au înregistrat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie, nu au existat reacții adverse asupra celulelor progenitoare și proliferante din măduva osoasă.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Olanzapina nu a avut efecte teratogene. La șobolani masculi sedarea a afectat performanța funcției de reproducere. Ciclurile estrogenice au fost afectate la doze de 1,1 mg/kg (de 3 ori mai mari decât doza maximă la om), iar parametrii de reproducere au fost influențați la șobolani cărora li s-au administrat 3 mg/kg (de 9 ori doza maximă la om). La puii femelelor de șobolan la care s-a administrat olanzapină s-au observat întâzieri ale dezvoltării fetale și reduceri tranzitorii ale nivelurilor de activitate a puilor.

Mutagenitate

Olanzapina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogenă 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 șoareci și șobolani, s-a concluzionat că olanzapina nu este carcinogenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Hidroxiopropilceluloză
Amidonglicolat de sodiu tip A
Zaharină sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Bloonis 10 mg, 15 mg și 20 mg este disponibil în blistere din OPA-Al-PVC/Al, în cutii din carton, conținând 14, 28, 35, 56, 70 sau 98 comprimate orodispersabile.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13322/2020/01-02-03-04-05-06
13323/2020/01-02-03-04-05-06
13324/2020/01-02-06-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - August 2010
Data ultimei reînnoiri: Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020