

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 2,5 mg comprimate filmate
ZYPREXA 5 mg comprimate filmate
ZYPREXA 7,5 mg comprimate filmate
ZYPREXA 10 mg comprimate filmate
ZYPREXA 15 mg comprimate filmate
ZYPREXA 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ZYPREXA 2,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 102 mg.

ZYPREXA 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 156 mg.

ZYPREXA 7,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 7,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 234 mg.

ZYPREXA 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 312 mg.

ZYPREXA 15 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 178 mg.

ZYPREXA 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 238 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

ZYPREXA 2,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, inscripționate cu „LILLY” și cu un cod numeric de identificare „4112”.

ZYPREXA 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, albe, inscripționate cu „LILLY” și cu un cod numeric de identificare „4115”.

ZYPREXA 7,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, albe, inscripționate cu „LILLY” și cu un cod numeric de identificare „4116”.

ZYPREXA 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, albe, inscripționate cu „LILLY” și cu un cod numeric de identificare „4117”.

ZYPREXA 15 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, albastre, inscripționate cu „LILLY” și cu un cod numeric de identificare „4415”.

ZYPREXA 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate roz, ovale, inscripționate cu „LILLY” și cu un cod numeric de identificare „4420”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Olanzapina este indicată pentru tratamentul schizofreniei.

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

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

Olanzapina este indicată pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu 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 terapie asociată (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 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 sau 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 dintre doze să fie modificate de rutină la nefumători în comparație 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 posibilitatea 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 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).

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 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 4.8 Reacții adverse), iar olanzapina nu a fost mai eficace decât placebo în tratamentul simptomelor psihotice. În aceste studii clinice, inițial a fost necesar ca pacienții să fie stabili la cea mai mică doză eficace de 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 inițierea tratamentului și apoi anual. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, inclusiv ZYPREXA, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (ca de exemplu, polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții diabetici 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, 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 ZYPREXA, 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 hipertrofie de prostată, ileus paralytic și afecțiuni înrudite.

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice ALAT și ASAT, în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori 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 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 hipomagneziemie.

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 0,1\%$ și $< 1\%$). Nu s-a stabilit o relație cauzală între apariția tromboembolismului venos și tratamentul cu olanzapină. Cu toate acestea, deoarece pacienții cu schizofrenie prezintă adesea factori de risc pentru tromboembolism venos, toți factorii de risc 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 sistemului nervos central (SNC), este necesară prudență atunci când aceasta se administrează în asocieră 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 rareori hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții în vârstă 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 nivelurilor prolactinei (vezi pct. 4.8 și 5.1).

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.

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 (aluminu, 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 tricyclice (reprezentând

în special calea CYP2D6), warfarină (CYP2C9), teofilină (CYP1A2) sau diazepam (CYP3A4 și 2C19).

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), glicozuria, 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, creatinfosfokinaza 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 ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele existente).

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} Glicozurie 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 Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² 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	
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		
Condiții 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/mărir ea în volum a sânilor la bărbați	Priapism ¹²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră ¹⁰			
Investigații diagnostice				
Concentrații plasmatic crescute ale prolactinei ⁸	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatinfosfokina zei ¹¹ Creșterea Gamma glutamiltransfer azei 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% și, respectiv, 12,3%).

²Creșterile medii ale concentrațiilor plasmatică 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 foarte 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 durată 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 dublul 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 frecvență determinată utilizând Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹²Eveniment advers identificat într-o raportare spontană, de după punerea pe piață, cu frecvență 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 (>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, informațiile din studiile clinice la adolescenți au fost comparate cu cele de la populația adultă.

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de cei adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor 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> Scăderea bilirubinei totale, creștere a GGT, valori plasmatiche 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).

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 plasmatiche 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 traheobronșică, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradozaj) și stop cardiorespirator. S-au raportat cazuri letale în urma unui supradozaj acut de numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradozaj acut de aproximativ 2 g 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, codul ATC: N05AH03.

Efecte farmacodinamice

Olanzapina este un antipsihotic, antimaniacal și stabilizator de dispoziție 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 5 HT_{2A/2C}; 5 HT₃, 5 HT₆; 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 5 HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5 HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, 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 5 HT_{2A} mai mare decât a celor dopaminici D₂. În plus, un studiu de imagistică Tomografie Computerizată cu Emisie de Fotoni SPECT la pacienți cu schizofrenie a evidențiat 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 2 900 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 1 481 pacienți cu schizofrenie, tulburare shizoafectivă și tulburări asociate având diferite grade de simptome depresive asociate (valoare bazală 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 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 durată 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 parametrului 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 durată 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 parametrului principal, recurența tulburării bipolare (olanzapină 30,0%, litium 38,3%; $p=0,055$).

Într-un studiu de tratament asociat, cu durată de 18 luni, la pacienți cu episoade maniacale sau mixte stabiliți 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 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 administrarea de lungă durată (vezi pct. 4.4 și 4.8). Informația privind siguranța administrării de lungă durată este limitată, în primul rând, la date necontrolate din studiul 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 hematoencefalică. Enzimele citocromului P450-CYP1A2 și P450-CYP2D6 contribuie la formarea metabolitelor N-desmetil 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 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 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 (aport/excreție) 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 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, salivatie și pierdere în greutate. Dozele letale medii 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 durată de până la 3 luni la șoarece și de până la 1 an la șobolan și câine, efectele predominante au fost deprimarea SNC, efecte anticolinergice și tulburări hematologice periferice. Ca efect al deprimării SNC se dezvoltă toleranța. La doze mari, parametri de creștere au fost scăzuți. La șobolan, 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 șobolan; cu toate acestea, nu s-au evidențiat fenomene de citotoxicitate la nivelul măduvei hematopoietice. La câțiva câini tratați cu 8 sau 10 mg/kg/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 proliferante 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 parametri 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 șobolan, s-a concluzionat că olanzapina nu este carcinogenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Hidroxiopropilceluloză
Crospovidonă
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

Stratul de filmare

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg și 10 mg comprimate filmate

Hipromeloză

Amestec colorant alb (hipromeloză, dioxid de titan E171, macrogol, polisorbat 80)

Ceară Carnauba

Cerneală albastră alimentară (shellac, etanol anhidru, alcool izopropilic, alcool butilic, propilenglicol, hidroxid de amoniu, indigo carmin E132).

ZYPREXA 15 mg comprimate filmate

Hipromeloză

Amestec colorant albastru deschis (dioxid de titan E171, lactoză monohidrat, hipromeloză, triacetină, indigo carmin (E132))

Ceară Carnauba

ZYPREXA 20 mg comprimate filmate

Hipromeloză

Amestec colorant roz (dioxid de titan E171, macrogol, lactoză monohidrat, hipromeloză, oxid roșu de fier sintetic)

Ceară Carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

ZYPREXA 2,5 mg comprimate filmate

2 ani.

ZYPREXA 5 mg , 7,5 mg ,10 mg și 20 mg comprimate filmate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere de aluminiu ambutisate la rece, în cutii conținând 28, 35, 56, 70 sau 98 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/022/002 - ZYPREXA - 2,5 mg - comprimate filmate - 28 comprimate, pe cutie.
EU/1/96/022/019 - ZYPREXA - 2,5 mg - comprimate filmate - 56 comprimate, pe cutie.
EU/1/96/022/023 - ZYPREXA - 2,5 mg - comprimate filmate - 35 comprimate, pe cutie.
EU/1/96/022/029 - ZYPREXA - 2,5 mg - comprimate filmate - 70 comprimate, pe cutie.
EU/1/96/022/035 - ZYPREXA - 2,5 mg - comprimate filmate - 98 comprimate, pe cutie.
EU/1/96/022/004 - ZYPREXA - 5 mg - comprimate filmate - 28 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/020 - ZYPREXA - 5 mg - comprimate filmate - 56 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/024 - ZYPREXA - 5 mg - comprimate filmate - 35 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/030 - ZYPREXA - 5 mg - comprimate filmate - 70 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/036 - ZYPREXA - 5 mg - comprimate filmate - 98 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/011 - ZYPREXA - 7,5 mg - comprimate filmate - 28 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/006 - ZYPREXA - 7,5 mg - comprimate filmate - 56 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/025 - ZYPREXA - 7,5 mg - comprimate filmate - 35 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/031 - ZYPREXA - 7,5 mg - comprimate filmate - 70 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/037 - ZYPREXA - 7,5 mg - comprimate filmate - 98 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/009 - ZYPREXA - 10 mg - comprimate filmate - 28 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/010 - ZYPREXA - 10 mg - comprimate filmate - 56 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/026 - ZYPREXA - 10 mg - comprimate filmate - 35 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/032 - ZYPREXA - 10 mg - comprimate filmate - 70 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/038 - ZYPREXA - 10 mg - comprimate filmate - 98 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/012 - ZYPREXA - 15 mg - comprimate filmate - 28 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/021 - ZYPREXA - 15 mg - comprimate filmate - 56 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/027 - ZYPREXA - 15 mg - comprimate filmate - 35 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/033 - ZYPREXA - 15 mg - comprimate filmate - 70 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/039 - ZYPREXA - 15 mg - comprimate filmate - 98 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/014 - ZYPREXA - 20 mg - comprimate filmate - 28 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/022 - ZYPREXA - 20 mg - comprimate filmate - 56 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/028 - ZYPREXA - 20 mg - comprimate filmate - 35 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/034 - ZYPREXA - 20 mg - comprimate filmate - 70 comprimate, per cutie.
EU/1/96/022/040 - ZYPREXA - 20 mg - comprimate filmate - 98 comprimate, per cutie.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 Septembrie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 Septembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 10 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține olanzapină 10 mg. După reconstituire fiecare ml de soluție conține 5 mg olanzapină.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare flacon conține lactoză monohidrat 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă

Pulbere liofilizată de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă este indicată pentru controlul rapid al agitației și tulburărilor de comportament la pacienți cu schizofrenie sau episod maniacal, atunci când terapia orală nu este adecvată. Imediat ce este indicat din punct de vedere clinic, tratamentul cu ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă trebuie întrerupt și trebuie inițiată utilizarea olanzapinei cu administrare orală.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Pentru uz intramuscular. A nu se administra intravenos sau subcutanat. ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă este destinată numai utilizării pe durată scurtă de timp, până la maxim trei zile consecutive.

Doza zilnică maximă de olanzapină (incluzând toate formele farmaceutice de olanzapină) este de 20 mg.

Doza inițială recomandată pentru olanzapina administrată injectabil este de 10 mg, administrată ca injecție intramusculară unică. Pe baza evaluării stării clinice individuale și a medicației deja administrate fie pentru tratamentul de menținere, fie pentru tratamentul acut, se poate administra o doză mai mică (5 mg sau 7,5 mg) (vezi pct. 4.4). Pe baza stării clinice individuale, la 2 ore după prima injecție se poate administra o a doua injecție cu 5-10 mg olanzapină. Doza zilnică maximă de 20 mg olanzapină (incluzând toate formele farmaceutice) nu trebuie depășită și nu trebuie administrate mai mult de trei injecții cu olanzapină într-un interval de 24 ore.

ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituită conform recomandărilor de la pct. 6.6.

Pentru mai multe informații despre continuarea tratamentului cu olanzapină administrată oral (5 până la 20 mg pe zi), vezi informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ZYPREXA comprimate filmate sau ZYPREXA VELOTAB comprimate orodispersabile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Doza inițială recomandată la pacienții vârstnici (> 60 ani) este de 2,5 - 5 mg. În funcție de starea clinică a pacientului (vezi pct. 4.4), se poate administra o a doua injecție cu 2,5 - 5 mg olanzapină la 2 ore după prima injecție. Nu trebuie administrate mai mult de 3 injecții într-un interval de 24 ore și nu trebuie depășită doza zilnică maximă de 20 mg olanzapină (incluzând toate formele farmaceutice).

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 dintre doze să fie modificate de rutină la nefumători în comparație 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 posibilitatea unei doze inițiale mai mici. Atunci când sunt indicate injecții suplimentare este necesară prudență la acești pacienți.

(Vezi pct. 4.5 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există informații privind administrarea la copii. Nu se recomandă utilizarea ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă la copii și adolescenți din cauza absenței datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea olanzapinei administrate i.m. la pacienții cu agitație și tulburări de comportament legate de alte afecțiuni decât schizofrenia sau episodul maniacal nu a fost stabilită.

Afecțiuni medicale instabile

Olanzapina administrată i.m. nu trebuie utilizată la pacienții cu afecțiuni medicale instabile, cum ar fi infarctul miocardic acut, angina pectorală instabilă, hipotensiunea arterială severă și/sau bradicardia, sindromul sinusului bolnav sau după intervenții chirurgicale pe cord. Dacă nu pot fi determinate antecedentele medicale ale pacientului privind aceste afecțiuni medicale instabile, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile olanzapinei administrate i.m. în comparație cu alte tratamente alternative.

Utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor și a altor medicamente

Este necesară prudență în special la pacienții tratați cu alte medicamente care au proprietăți hemodinamice similare cu cele ale olanzapinei administrate intramuscular incluzând alte antipsihotice (orale și/sau intramusculare) și benzodiazepine (vezi și pct. 4.5). Foarte rar (<0,01%) s-a raportat asocierea în timp dintre tratamentul cu olanzapină administrată i.m. și cazurile de hipotensiune

arterială, bradicardie, deprimare respiratorie și deces, în special la pacienții tratați cu benzodiazepine și/sau alte antipsihotice (vezi pct. 4.8).

Nu se recomandă administrarea intramusculară a olanzapinei concomitent cu benzodiazepine parenteral (vezi pct. 4.5 și 6.2). Dacă se consideră că este necesară administrarea parenterală de benzodiazepine, aceasta nu se va face decât la cel puțin o oră după administrarea i.m. a olanzapinei. Dacă la pacient s-a administrat parenteral o benzodiazepină, administrarea olanzapinei i.m. trebuie luată în considerare numai după o evaluare atentă a stării clinice, iar pacientul trebuie monitorizat atent pentru sedare excesivă și depresie cardiorespiratorie.

Hipotensiune

Este foarte important ca pacienții la care se administrează intramuscular olanzapină să fie supravegheați atent privind hipotensiunea arterială, incluzând hipotensiunea posturală, bradiaritmia și/sau hipoventilația, în special în primele 4 ore după injectare precum și ulterior, dacă există indicații clinice. Trebuie monitorizate tensiunea arterială, pulsul, frecvența respiratorie și starea de conștiență și, dacă este necesar, se instituie tratament corespunzător. Pacienții trebuie să rămână în decubit dorsal dacă se simt amețiți sau somnolenți după injectare, până când examenul clinic indică faptul că nu prezintă hipotensiune arterială, inclusiv hipotensiune posturală, bradiaritmie și/sau hipoventilație.

Siguranța și eficacitatea olanzapinei administrate i.m. nu s-a evaluat la pacienții cu supradozaj cu alcool etilic sau medicamente (care au fost prescrise sau administrate ilegal) (vezi pct. 4.5).

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 pre-existenți. 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 4.8 Reacții adverse), iar olanzapina nu a fost mai eficace decât placebo în tratamentul simptomelor psihotice. În aceste studii clinice, inițial a fost necesar ca pacienții să fie stabili la cea mai mică doză eficace de 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 greutateii 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 ZYPREXA, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (ca de exemplu, polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții diabetici 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 ZYPREXA, 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 cu formele farmaceutice cu administrare orală 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 hipertrofie de prostată, ileus paralytic și afecțiuni înrudite.

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice ALAT și ASAT, în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori 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 care primesc 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.

Interval QT

În studiile clinice cu administrare orală, 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. În studiile clinice cu ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă, olanzapina nu s-a asociat cu creșteri persistente ale intervalelor QT absolut sau QTc. 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 pentru tromboembolism venos, toți factorii de risc 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 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 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 medicamente cu administrare orală, 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 rareori hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții în vârstă 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.

Lactoză

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, 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.

Olanzapina administrată i.m. nu a fost studiată la pacienții cu supradozaj cu alcool etilic sau medicamente (vezi și pct. 4.4).

Este necesară prudență la pacienții care consumă băuturi alcoolice sau la care se administrează medicamente care pot să inducă hipotensiune arterială, bradicardie, deprimare respiratorie sau a sistemului nervos central (vezi pct. 4.4).

Potențialul de interacțiuni, după administrarea injectabilă intramusculară

Într-un studiu cu o doză intramusculară unică de 5 mg olanzapină, administrată cu 1 oră înainte de administrarea lorazepamului în doză de 2 mg (metabolizat prin glucuronidare), farmacocinetica ambelor medicamente a fost nemodificată. Cu toate acestea, asocierea a crescut frecvența somnolenței comparativ cu cea observată după administrarea celor două medicamente în monoterapie. Nu se recomandă administrarea injectabilă a olanzapinei concomitent cu benzodiazepine administrate parenteral (vezi pct. 4.4 și 6.2).

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 indirecți ai dopaminei (vezi pct. 6.2).

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 tricyclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarină (CYP2C9), teofilină (CYP1A2) sau diazepam (CYP3A4 și 2C19).

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.

Utilizarea concomitentă a olanzapinei cu medicamente antiparkinsoniene la pacienți cu boala 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

O reacție adversă raportată frecvent ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) în studiile clinice, asociată cu administrarea intramusculară a olanzapinei, a fost somnolența.

În raportările din perioada post-autorizare, asocierea în timp dintre tratamentul cu olanzapină administrată i.m. și cazuri de deprimare respiratorie, hipotensiune arterială sau bradicardie și deces a fost raportată foarte rar, în majoritatea cazurilor la pacienți tratați concomitent cu benzodiazepine și/sau alte medicamente antipsihotice sau la care s-au administrat doze de olanzapină mai mari decât dozele zilnice recomandate (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tabelul următor se bazează pe reacțiile adverse și investigațiile de laborator observate în studiile clinice cu ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă și nu cu olanzapină administrată oral.

Tulburări cardiace <i>Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$):</i> Bradicardie cu sau fără hipotensiune arterială sau sincopă, tahicardie. <i>Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$):</i> Pauză sinusală.
Tulburări vasculare <i>Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$):</i> Hipotensiune posturală, hipotensiune arterială.
Tulburări respiratorii <i>Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$):</i> Hipoventilație.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$):</i> Disconfort la locul injectării.

Reacțiile adverse prezentate mai jos s-au observat după administrarea orală a olanzapinei și după injecția intramusculară cu eliberare prelungită, dar pot să apară și după administrarea de ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă.

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, creatinfosfokinaza 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 ($< 1/10\ 000$), frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente).

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} Glicozurie 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	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹²	

		convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹ Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ^{11,13} Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹	Simptomatologie dată de întreruperea 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 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 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/mărire 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 creatinfosfokinazei 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% și, respectiv, 12,3%).

²Creșterile medii ale concentrațiilor plasmatice 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 foarte 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 durată 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 dublul valorii maxime a intervalului de valori normale.

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

¹⁰Conform evaluării vașorilor 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.

¹³Eveniment advers listat și observat după administrare de olanzapină forma orală sau IM cu acțiune prelungită, ce poate, de asemenea, să apară după administrarea olanzapinei în forma IM cu acțiune rapidă.

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 al 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 litiu sau valproat a dus la creșterea frecvenței (>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.

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 traheobronșică, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradozaj) și stop cardiorespirator. S-au raportat cazuri letale în urma unui supradozaj acut de numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradozaj acut de aproximativ 2 g de olanzapină administrată oral.

Tratamentul

Nu există un antidot specific pentru olanzapină.

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 adrenalina, dopamina 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, codul ATC: N05AH03.

Efecte farmacodinamice

Olanzapina este un antipsihotic, antimaniacal și stabilizator de dispoziție 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 5 HT_{2A/2C}; 5 HT₃, 5 HT₆; 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 5 HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare pentru receptorii 5 HT₂ decât pentru cei D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, 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 5 HT_{2A} mai mare decât a celor dopaminici D₂. În plus, un studiu de imagistică Tomografie Computerizată cu Emisie de Fotoni SPECT la pacienți cu schizofrenie a evidențiat 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 cu olanzapină administrată oral 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 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), 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 administrată oral 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 parametrului 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 litium în monoterapie, olanzapina a prezentat statistic non-inferioritate față de litium din punct de vedere al parametrului principal, recurența tulburării bipolare (olanzapină 30,0%, litium 38,3%; $p=0,055$).

Într-un studiu de tratament asociat, cu durată 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Într-un studiu de farmacocinetică la voluntari sănătoși, doza de 5 mg ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă a produs o concentrație plasmatică maximă (C_{max}) de aproximativ 5 ori mai mare decât aceea realizată după administrarea orală de olanzapină în aceeași doză. După administrarea intramusculară, C_{max} se realizează mai repede decât după administrarea orală (după 15 până la 45 minute, în comparație cu 5 până la 8 ore). Ca și în cazul utilizării orale, C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp după administrarea intramusculară sunt direct proporționale cu doza administrată. Pentru aceleași doze de olanzapină administrate intramuscular sau oral, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, timpul de înjumătățire plasmatică, clearance-ul și volumul aparent de distribuție sunt similare. Profilurile metabolice după administrarea intramusculară și cea orală sunt similare.

La subiecții nefumători, în comparație cu cei fumători (barbați și femei) cărora li s-a administrat olanzapină intramuscular, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost mai lung (38,6 comparativ cu 30,4 ore) iar clearance-ul a fost mai mic (18,6 comparativ cu 27,7 l/oră).

Mai jos sunt descrise date farmacocinetice suplimentare privind administrarea orală a olanzapinei.

Distribuție

Legarea olanzapinei de proteinele plasmatice 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 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 vârstă > 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 barbați ($n=869$).

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) comparativ cu subiecții sănătoși, nu au existat diferențe semnificative privind timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (37,7 ore comparativ cu 32,4 ore) sau clearance-ul medicamentului (21,2 l/oră comparativ cu 25,0 l/oră). Într-un studiu de echilibru al maselor (aport/excreție) 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 subiecți 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

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.

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 pierdere în greutate. Dozele letale medii 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 durată de până la 3 luni la șoarece și de până la 1 an la șobolan și câine, 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 prolactinei au inclus reducerea greutateii 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 șobolan; cu toate acestea, nu s-au evidențiat fenomene de citotoxicitate la nivelul măduvei hematopoietice. La câțiva câini tratați cu 8 sau 10 mg/kg/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 proliferante 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 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 șobolan, s-a concluzionat că olanzapina nu este carcinogenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Acid tartric, E334
Acid clorhidric.
Hidroxid de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Olanzapina injectabilă nu trebuie amestecată în seringă cu diazepam injectabil, deoarece amestecarea celor două medicamente determină precipitarea lor.

Lorazepamul injectabil nu trebuie utilizat pentru reconstituirea olanzapinei injectabile deoarece această combinație determină întârzierea timpului de reconstituire.

Olanzapina injectabilă nu trebuie amestecată în seringă cu haloperidol injectabil deoarece s-a demonstrat că pH-ul amestecului determină degradarea în timp a olanzapinei.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulberea: 3 ani.
Soluția (după reconstituire): 1 oră. A nu se congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă tip I de 5 ml.
O cutie de carton conține 1 flacon sau 10 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

ZYPREXA se reconstituie numai cu apă pentru preparate injectabile, folosind tehnicile standard de asepsie pentru reconstituirea medicamentelor cu administrare parenterală. Pentru reconstituire nu trebuie folosite alte soluții (vezi pct. 6.2).

1. Se extrag 2,1 ml apă pentru preparate injectabile într-o seringă sterilă. Se injectează într-un flacon de ZYPREXA.

2. Se rotește flaconul până când conținutul s-a dizolvat complet, rezultând o soluție de culoare galbenă. Flaconul conține 11,0 mg olanzapină, sub formă de soluție cu concentrația de 5 mg/ml (1 mg olanzapină rămâne în flacon și seringă, permițând astfel administrarea a 10 mg olanzapină).
3. Următorul tabel specifică volumele injectabile care conțin diferite doze de olanzapină:

Doza (mg)	Volumul injecției (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Soluția se administrează intramuscular. A nu se administra intravenos sau subcutanat.
5. Se aruncă seringă și orice cantitate de soluție nefolosită în conformitate cu procedurile clinice adecvate.
6. Soluția se folosește imediat, în decurs de o oră de la reconstituire.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie examinate vizual înainte de administrare, pentru evidențierea particulelor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/022/016 - ZYPREXA - Pulbere pentru soluție injectabilă. 1 flacon.

EU/1/96/022/017 - ZYPREXA - Pulbere pentru soluție injectabilă. 10 flacoane.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 Septembrie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 Septembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://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 SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Comprimat filmate

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Germania.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

Pulbere pentru soluție injectabilă

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Germania.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS-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 UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Plan de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare ale PMR agreeate de către Comitetul pentru Medicamente de uz uman (CHMP).

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU COMPRIMATE FILMATE ÎN BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZYPREXA 2,5 mg comprimate filmate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 2,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat; a se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
35 comprimate filmate
56 comprimate filmate
70 comprimate filmate
98 comprimate filmate

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

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/022/002 28 comprimate filmate
EU/1/96/022/023 35 comprimate filmate
EU/1/96/022/019 56 comprimate filmate
EU/1/96/022/029 70 comprimate filmate
EU/1/96/022/035 98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZYPREXA 2,5 mg

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

ZYPREXA 2,5 mg COMPRIMATE FILMATE: ETICHETAREA FOLIEI BLISTERULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 2,5 mg comprimate filmate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU COMPRIMATE FILMATE ÎN BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 5 mg comprimate filmate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat; a se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
35 comprimate filmate
56 comprimate filmate
70 comprimate filmate
98 comprimate filmate

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

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/022/004 28 comprimate filmate
EU/1/96/022/024 35 comprimate filmate
EU/1/96/022/020 56 comprimate filmate
EU/1/96/022/030 70 comprimate filmate
EU/1/96/022/036 98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZYPREXA 5 mg

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

ZYPREXA 5 mg COMPRIMATE FILMATE: ETICHETAREA FOLIEI BLISTERULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 5 mg comprimate filmate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU COMPRIMATE FILMATE ÎN BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 7,5 mg comprimate filmate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 7,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat; a se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
35 comprimate filmate
56 comprimate filmate
70 comprimate filmate
98 comprimate filmate

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

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/022/011 28 comprimate filmate
EU/1/96/022/025 35 comprimate filmate
EU/1/96/022/006 56 comprimate filmate
EU/1/96/022/031 70 comprimate filmate
EU/1/96/022/037 98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZYPREXA 7,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL

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

ZYPREXA 7,5 mg COMPRIMATE FILMATE: ETICHETAREA FOLIEI BLISTERULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 7,5 mg comprimate filmate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU COMPRIMATE FILMATE ÎN BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 10 mg comprimate filmate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat; a se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
35 comprimate filmate
56 comprimate filmate
70 comprimate filmate
98 comprimate filmate

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

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/022/009 28 comprimate filmate
EU/1/96/022/026 35 comprimate filmate
EU/1/96/022/010 56 comprimate filmate
EU/1/96/022/032 70 comprimate filmate
EU/1/96/022/038 98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZYPREXA 10 mg

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

ZYPREXA 10 mg COMPRIMATE FILMATE: ETICHETAREA FOLIEI BLISTERULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 10 mg comprimate filmate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU COMPRIMATE FILMATE ÎN BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZYPREXA 15 mg comprimate filmate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat; a se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
35 comprimate filmate
56 comprimate filmate
70 comprimate filmate
98 comprimate filmate

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

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/022/012 28 comprimate filmate
EU/1/96/022/027 35 comprimate filmate
EU/1/96/022/021 56 comprimate filmate
EU/1/96/022/033 70 comprimate filmate
EU/1/96/022/039 98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZYPREXA 15 mg

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

ZYPREXA 15 mg COMPRIMATE FILMATE: ETICHETAREA FOLIEI BLISTERULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 15 mg comprimate filmate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU COMPRIMATE FILMATE ÎN BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 20 mg comprimate filmate
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține olanzapină 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat; a se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
35 comprimate filmate
56 comprimate filmate
70 comprimate filmate
98 comprimate filmate

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

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/022/014 28 comprimate filmate
EU/1/96/022/028 35 comprimate filmate
EU/1/96/022/022 56 comprimate filmate
EU/1/96/022/034 70 comprimate filmate
EU/1/96/022/040 98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZYPREXA 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL

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

ZYPREXA 20 mg COMPRIMATE FILMATE: ETICHETAREA FOLIEI BLISTERULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPREXA 20 mg comprimate filmate
olanzapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU 1 FLACON CU PULBERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZYPREXA 10 mg pulbere pentru soluție injectabilă
olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține olanzapină 10 mg. După reconstituire fiecare ml de soluție conține olanzapină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat, acid tartric, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă. 1 flacon.
Pulbere pentru soluție injectabilă. 10 flacoane.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intramusculară. Flacon de unică folosință. A se citi prospectul înainte de utilizare.

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
A se utiliza soluția într-o oră.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

A se arunca seringă și orice cantitate de soluție nefolosită în conformitate cu procedurile clinice adecvate.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/022/016 Pulbere pentru soluție injectabilă. 1 flacon
EU/1/96/022/017 Pulbere pentru soluție injectabilă. 10 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

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 AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI DE PULBERE 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ZYPREXA 10 mg olanzapină pulbere pentru soluție injectabilă
Administrare IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza soluția într-o oră.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg olanzapină pe flacon

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ZYPREXA 2,5 mg comprimate filmate
ZYPREXA 5 mg comprimate filmate
ZYPREXA 7,5 mg comprimate filmate
ZYPREXA 10 mg comprimate filmate
ZYPREXA 15 mg comprimate filmate
ZYPREXA 20 mg comprimate filmate
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 ca 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.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este ZYPREXA și pentru ce se utilizează

ZYPREXA conține substanța activă olanzapină. ZYPREXA 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 deprimati, anxioși sau tensionați.
- Episoade maniacale moderate până la severe, afecțiune cu simptome cum ar fi stare de excitație sau euforie.

ZYPREXA 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 ZYPREXA

Nu luați ZYPREXA

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la olanzapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Reacția alergică este caracterizată prin erupții la nivelul pielii, mâncărime, umflarea feței, buze umflate 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 ZYPREXA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Nu este recomandată utilizarea ZYPREXA 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 ZYPREXA, spuneți medicului dumneavoastră.
- Foarte rar, medicamentele 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 ZYPREXA a fost observată creșterea în greutate. Trebuie să vă măsurați cu regularitate greutatea. Dacă este necesar, luați în considerare adresarea către un dietetician sau ajutor în vederea unui regim alimentar.
- La pacienții care iau ZYPREXA 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 ZYPREXA 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 blocate (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 sau aparținătorul dumneavoastră, trebuie să anunțați medicul 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

ZYPREXA nu este destinat pacienților cu vârsta sub 18 ani.

ZYPREXA împreună cu alte medicamente

În timp ce luați ZYPREXA, nu luați alte medicamente decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că se poate. Dacă luați ZYPREXA 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.

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 ZYPREXA.

ZYPREXA împreună cu alcool

Nu consumați alcool etilic dacă utilizați ZYPREXA deoarece administrarea împreună cu alcoolul etilic vă poate 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 ZYPREXA pot trece în lapte.

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuții, ale căror mame au utilizat ZYPREXA în ultimul trimestru de sarcină (ultimele trei 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 ZYPREXA 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.

ZYPREXA conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați ZYPREXA

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

Trebuie să luați comprimatele de ZYPREXA 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. ZYPREXA comprimate filmate sunt pentru administrare orală. Trebuie să înghițiți comprimatele de ZYPREXA întregi, cu apă.

Dacă luați mai mult ZYPREXA decât trebuie

Pacienții care au luat mai multă ZYPREXA 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 accelerată, 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 ZYPREXA

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

Dacă încetați să luați ZYPREXA

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

Dacă încetați brusc să luați ZYPREXA, 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;
- cheaguri 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.

Reacțiile 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 creatinfosfokinază 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.

Reacțiile 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 agravare 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.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane) includ 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 sunt reacțiile alergice grave precum reacții la medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Sindromul DRESS se manifestă inițial cu 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, ZYPREXA poate să agraveze simptomele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile 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 ZYPREXA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

ZYPREXA trebuie păstrată în ambalajul său original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

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 ZYPREXA

- Substanța activă este olanzapina. Fiecare comprimat de ZYPREXA conține 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg de substanță activă. Cantitatea exactă este tipărită pe cutia dumneavoastră de ZYPREXA.
- Celelalte componente sunt
 - (nucleul comprimatului) lactoză monohidrat, hipromeloză, crospovidonă, celuloză microcristalină, stearat de magneziu și
 - (învelișul comprimatului) hipromeloză, dioxid de titan (E171), ceară carnauba.
- Suplimentar, diferitele concentrații ale comprimatelor de ZYPREXA conțin și următoarele componente:

CONCENTRAȚIA COMPRIMATULUI

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg și 10 mg comprimate

ALTE COMPONENTE

(învelișul comprimatului) shellac, macrogol, propilenglicol, polisorbate 80 și colorant indigo carmin (E132), etanol anhidru, alcool izopropilic, alcool butilic, hidroxid de amoniu.

ZYPREXA 15 mg comprimate

(învelișul comprimatului) triacetină și colorant indigo carmin (E132)

ZYPREXA 20 mg comprimate

(învelișul comprimatului) macrogol și oxid sintetic roșu de fier (E172)

Cum arată ZYPREXA și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de ZYPREXA 2,5 mg, sunt de culoare albă imprimate cu “LILLY” și un cod numeric de identificare “4112”.

Comprimatele filmate de Zyprexa 5 mg sunt de culoare albă imprimate cu “LILLY” și un cod numeric de identificare “4115”.

Comprimatele filmate de Zyprexa 7,5 mg sunt de culoare albă imprimate cu “LILLY” și un cod numeric de identificare “4116”.

Comprimatele filmate de Zyprexa 10 mg sunt de culoare albă imprimate cu “LILLY” și un cod numeric de identificare “4117”.

Comprimatele filmate de ZYPREXA 15 mg sunt de culoare albastră.

Comprimatele filmate de ZYPREXA 20 mg sunt de culoare roz.

Comprimatele de ZYPREXA sunt disponibile în cutii care conțin 28, 35, 56, 70 sau 98 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

Fabricantul

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Germania.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

Acest prospect a fost revizuit în {luna XXX}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator

ZYPREXA 10 mg pulbere pentru soluție injectabilă olanzapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați 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.
- Dacă manifestați orice reacții, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ZYPREXA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra ZYPREXA
3. Cum se administrează ZYPREXA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZYPREXA
6. Conținutul ambalajului și alte informații suplimentare

1. Ce este ZYPREXA și pentru ce se utilizează

ZYPREXA conține substanța activă olanzapină. ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă aparține grupului de medicamente denumit antipsihotice și se folosește pentru tratamentul simptomelor de agitație și de comportament inadecvat care pot să apară în următoarele condiții:

- Schizofrenie, o boală cu simptome cum sunt 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 deprimati, anxioși sau tensionați.
- Manie, o afecțiune cu simptome de excitație sau euforie.

ZYPREXA injectabilă se folosește atunci când este necesar un control rapid al agitației și al comportamentului inadecvat și tratamentul cu ZYPREXA comprimate nu este adecvat. Medicul dumneavoastră vă va indica tratament cu ZYPREXA comprimate de îndată ce acest lucru va fi posibil.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra ZYPREXA

Nu trebuie să vi se administreze ZYPREXA

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la olanzapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Reacția alergică este caracterizată prin erupții la nivelul pielii, mâncărime, umflarea feței, buze umflate 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 vi se administreze Zyprexa injectabil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

- Spuneți medicului sau asistentei dacă simțiți amețelă sau slăbiciune după injecție. Probabil că va fi necesar să vă întindeți pe pat până când vă veți simți mai bine. S-ar putea ca medicul sau asistenta să vrea să vă măsoare tensiunea arterială și pulsul.
- Utilizarea ZYPREXA la pacienții vârstnici cu demență (confuzie sau pierderi de memorie) nu se recomandă deoarece ar putea 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 vi s-a administrat ZYPREXA, spuneți medicului dumneavoastră.
- Foarte rar, medicamentele 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. Nu vi se vor mai face alte injecții.
- La pacienții care iau ZYPREXA a fost observată creșterea în greutate. Trebuie să vă măsurați cu regularitate greutatea. Dacă este necesar, luați în considerare adresarea către un dietetician sau ajutor în vederea unui regim alimentar.
- La pacienții care iau ZYPREXA 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 ZYPREXA 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 de cheaguri 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 temporare de accident vascular cerebral)
- Boală Parkinson
- Afecțiuni ale prostatei
- Intestin blocate (ileus paralytic)
- Boală de ficat sau rinichi
- Afecțiuni ale sângelui
- Dacă ați avut recent un atac de cord sau aveți boli de inimă, incluzând sindrom de sinus bolnav, angină pectorală instabilă sau suferiți de tensiune arterială scăzută
- Diabet zaharat
- Convulsii
- 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 sau aparținătorul dumneavoastră, trebuie să anunțați medicul 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

ZYPREXA nu este destinat pacienților cu vârsta sub 18 ani.

ZYPREXA împreună cu alte medicamente

Asocierea ZYPREXA cu următoarele medicamente ar putea să vă facă să vă simțiți somnolent: medicamente care se iau pentru anxietate sau care vă ajută să dormiți (tranchilizante, incluzând benzodiazepine), antidepresive. În timp ce luați ZYPREXA, nu luați alte medicamente decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că se poate.

Dacă vi se administrează ZYPREXA injectabilă, nu se recomandă în același timp injecția cu benzodiazepine pentru că poate să apară somnolență excesivă, poate avea efect asupra bătăilor inimii sau asupra respirației dumneavoastră și în cazuri foarte rare poate cauza moartea. Dacă medicul trebuie să vă administreze benzodiazepine în injecție pentru a trata boala dumneavoastră, trebuie să treacă cel puțin o oră de la injecția cu ZYPREXA iar dumneavoastră trebuie să fiți monitorizat atent după ce vă este administrată injecția cu benzodiazepine.

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

ZYPREXA împreună cu alcool

Nu consumați alcool etilic dacă vi s-a administrat ZYPREXA deoarece ZYPREXA 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 dumneavoastră înainte să vi se administreze acest medicament.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament în timp ce alăptați pentru că mici cantități de ZYPREXA pot trece în lapte.

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Atunci când luați ZYPREXA 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.

ZYPREXA conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

ZYPREXA conține sodiu

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

3. Cum se administrează ZYPREXA

Informațiile cu privire la reconstituire și administrare se găsesc în secțiunea detașabilă de la sfârșitul acestui prospect.

Medicul dumneavoastră decide de câtă ZYPREXA aveți nevoie și cât de mult timp aveți nevoie de ea. Doza uzuală este de 10 mg pentru prima injecție, dar poate să fie și mai mică. Se pot administra până la 20 mg într-un interval de 24 ore. Doza pentru pacienții cu vârsta peste 65 ani este de 2,5 mg sau 5 mg.

ZYPREXA se prezintă ca o pulbere. Medicul dumneavoastră sau asistenta vor prepara o soluție din această pulbere. ZYPREXA injectabilă se administrează intramuscular. Cantitatea corectă de soluție vă va fi injectată în mușchi.

Dacă vi se administrează mai mult ZYPREXA decât trebuie

Pacienții cărora li s-a administrat mai multă ZYPREXA decât trebuia 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 include: confuzie acută, convulsii (epilepsie), comă, o combinație de febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și toropeală sau somnolență, scăderea frecvenței respiratorii, aspirație traheo-bronșică, tensiune arterială mare sau mică, ritmuri anormale ale inimii. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta dacă aveți nelămuriri.

Nu sunt necesare decât câteva doze de ZYPREXA injectabilă. Medicul dumneavoastră va decide când aveți nevoie de o doză de ZYPREXA injectabilă.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, ZYPREXA injectabilă 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
- combinație de febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și toropeală sau somnolență (frecvența acestei reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) la ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă includ frecvență cardiacă scăzută sau crescută, somnolență, tensiune arterială, scăzută, disconfort la locul injectării.

Unele persoane pot să se simtă amețite sau să leșine (cu răirea bătailor inimii) la începutul tratamentului, 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 cât mai curând posibil medicului dumneavoastră sau asistentei.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) includ respirație mai rară și ritmuri cardiace anormale, care pot fi grave.

Pe lângă acestea, la pacienții care iau ZYPREXA pe cale orală s-au constatat următoarele reacții adverse.

Alte reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) includ creștere în greutate și creștere a valorilor prolactinei în sânge. La începutul tratamentului, unele persoane pot simți senzație de amețală sau leșin (cu răirea bătailor 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.

Alte 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 creatinfosfokinază din sânge, senzație mai accentuată de foame, amețeli, neliniște, tremor, mișcări neobișnuite (diskinezii), constipație, uscarea gurii, erupție trecătoare pe piele, pierderea forței, oboseală extremă, retenție de apă care duce la umflarea mâinilor, încheieturilor și picioarelor, febră, dureri ale articulațiilor, disfuncții sexuale cum este scăderea libidoului la bărbați și femei sau disfuncție erectilă la bărbați.

Reacții adverse mai puțin frecvente (poate 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 agravarea diabetului zaharat, asociat ocazional cu cetoacidoză (corpi cetoni 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), sensibilitate 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 scăderea 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) includ scăderea 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 ca disconfort și durere inexplicabilă; erecție prelungită și/sau dureroasă.

Efecte adverse foarte rare sunt reacțiile alergice grave precum reacții la medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Sindromul DRESS se manifestă inițial cu 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, ZYPREXA poate să agraveze simptomele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile 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 ZYPREXA

Nu lăsați acest medicament vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se folosi în decurs de o oră după ce ZYPREXA injectabilă a fost transformată în soluție. A nu se congela după reconstituirea soluției.

A se arunca orice cantitate de soluție neutilizată.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZYPREXA

- Substanța activă este olanzapina. Fiecare flacon conține 10 mg de substanță activă.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, acid tartric, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Cum arată ZYPREXA injectabilă și conținutul ambalajului

ZYPREXA se prezintă ca o pulbere de culoare galbenă, conținută într-un flacon. Un flacon de ZYPREXA conține 10 mg olanzapină. Medicul dumneavoastră sau asistenta dizolvă conținutul într-o soluție care vă va fi administrată printr-o injecție.

ZYPREXA injectabilă este disponibilă într-o cutie care conține 1 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

Fabricantul

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Germania.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

Acest prospect a fost revizuit în {luna XXX}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

(Perforații care permit detașarea acestor informații de către personalul medical)

INSTRUCȚIUNI PENTRU PERSONALUL MEDICAL

Reconstituirea și administrarea ZYPREXA

Reconstituiți ZYPREXA Pulbere pentru Soluție Injectabilă numai cu apă distilată pentru preparate injectabile.

ZYPREXA Pulbere pentru Soluție Injectabilă nu trebuie amestecată cu orice alte medicamente în seringă cu care se administrează. Mai jos sunt prezentate exemple de incompatibilități.

Olanzapina injectabilă nu trebuie amestecată în seringă cu haloperidol injectabil deoarece s-a demonstrat că pH-ul scăzut al amestecului determină degradarea în timp a olanzapinei.

Olanzapina injectabilă nu trebuie amestecată în seringă sau administrată concomitent cu benzodiazepine.

Pulbere pentru Soluție Injectabilă

ZYPREXA Pulbere pentru Soluție Injectabilă se reconstituie folosind tehnicile standard de asepsie pentru reconstituirea medicamentelor cu administrare parenterală.

1. Se extrag 2,1 ml apă pentru preparate injectabile într-o seringă sterilă. Se injectează într-un flacon de ZYPREXA pulbere pentru soluție injectabilă.
2. Se rotește flaconul până când conținutul s-a dizolvat complet, rezultând o soluție de culoare galbenă. Flaconul conține 11,0 mg olanzapină, sub formă de soluție cu concentrația de 5 mg/ml. Dacă se extrag 2,0 ml soluție, 1 mg olanzapină rămâne în flacon și seringă, permițând astfel administrarea a 10 mg olanzapină.
3. Următorul tabel specifică volumele injectabile care conțin diferite doze de olanzapină:

Doza (mg)	Volumul injecției (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Soluția se administrează intramuscular. Nu se administrează intravenos sau subcutanat.
5. Se aruncă seringă și orice cantitate de soluție nefolosită în conformitate cu procedurile clinice adecvate.
6. Soluția se folosește imediat, în decurs de 1 oră de la reconstituire. Nu se păstrează la temperaturi peste 25°C. Nu se congelează.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie examinate vizual înainte de administrare, pentru evidențierea particulelor.