

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olanzapina Pfizer 2,5 mg compresse  
Olanzapina Pfizer 5 mg compresse  
Olanzapina Pfizer 7,5 mg compresse  
Olanzapina Pfizer 10 mg compresse  
Olanzapina Pfizer 15 mg compresse  
Olanzapina Pfizer 20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2,5 mg di olanzapina.  
Eccipiente: 45,25 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa contiene 5 mg di olanzapina.  
Eccipiente: 90,50 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa contiene 7,5 mg di olanzapina.  
Eccipiente: 135,75 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa contiene 10 mg di olanzapina.  
Eccipiente: 181,00 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa contiene 15 mg di olanzapina.  
Eccipiente: 271,50 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa contiene 20 mg di olanzapina.  
Eccipiente: 362,00 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Olanzapina Pfizer 2,5 mg compresse:  
Comprese non rivestite di colore giallo, circolari (5,2 mm di diametro), biconvesse, con impresso "C" su un lato e "45" sull'altro lato.

Olanzapina Pfizer 5 mg compresse:  
Comprese non rivestite di colore giallo, circolari (6,5 mm di diametro), biconvesse, con impresso "C" su una lato e "46" sull'altro lato.

Olanzapina Pfizer 7,5 mg compresse:  
Comprese non rivestite di colore giallo, circolari (7,5 mm di diametro), biconvesse, con impresso "C" su una lato e "47" sull'altro lato.

Olanzapina Pfizer 10 mg compresse:  
Comprese non rivestite di colore giallo, circolari (8,0 mm di diametro), biconvesse, con impresso "C" su un lato e "48" sull'altro lato.

Olanzapina Pfizer 15 mg compresse:

Comprese non rivestite di colore giallo, circolari (9,0 mm di diametro), biconvesse, con impresso "C" su una lato e "49" sull'altro lato.

Olanzapina Pfizer 20 mg compresse:

Comprese non rivestite di colore giallo, circolari (10,5 mm di diametro), biconvesse, con impresso "C" su una lato e "50" sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### *Adulti*

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Olanzapina è efficace nel mantenimento del miglioramento clinico durante il proseguimento della terapia nei pazienti che hanno dimostrato una risposta iniziale al trattamento.

Olanzapina è indicata per il trattamento dell'episodio maniacale da moderato a grave.

Nei pazienti in cui l'episodio maniacale ha risposto al trattamento con olanzapina, olanzapina è indicata per la prevenzione dei nuovi episodi di malattia in pazienti con disturbo bipolare (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### *Adulti*

Schizofrenia: la dose iniziale raccomandata di olanzapina è 10 mg/die.

Episodio maniacale: la dose iniziale è 15 mg da somministrare in unica dose giornaliera in monoterapia o 10 mg/die in terapia combinata (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione di nuovi episodi di malattia nel disturbo bipolare: la dose iniziale raccomandata è 10 mg/die. Nei pazienti che stanno ricevendo l'olanzapina per il trattamento dell'episodio maniacale, continuare la terapia alla stessa dose per la prevenzione di nuovi episodi di malattia. Se si verifica un nuovo episodio depressivo, maniacale o misto, il trattamento con olanzapina deve essere continuato (ottimizzando la dose in base alle necessità), con una terapia supplementare per trattare i disturbi dell'umore, come clinicamente indicato.

Durante il trattamento della schizofrenia, dell'episodio maniacale e della prevenzione di nuovi episodi di malattia nel disturbo bipolare, in base alla condizione clinica del paziente il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg/die. L'incremento a una dose superiore alla dose inizialmente raccomandata è consigliato solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica e deve generalmente attuarsi a intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore. Olanzapina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione dei pasti, poiché l'assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si interrompe la somministrazione di olanzapina si deve prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di olanzapina non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati di sicurezza e di efficacia. Negli studi a breve termine su pazienti adolescenti sono stati riferiti un maggiore aumento di peso, alterazioni nei livelli dei lipidi e della prolattina, rispetto agli studi su pazienti adulti (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

#### Anziani

Non è indicata di routine una dose iniziale inferiore (5 mg/die), ma deve essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, quando giustificato da fattori clinici (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Compromissione renale e/o epatica

In questi pazienti si deve prendere in considerazione una dose iniziale più bassa (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), la dose iniziale deve essere di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

#### Sesso

Di routine, non devono essere apportate variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

#### Fumatori

Di routine, non devono essere apportate variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, età avanzata, non fumatori), si deve considerare la riduzione della dose iniziale. In questi pazienti l'aumento progressivo della dose, quando indicato, deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti. Pazienti a rischio noto di glaucoma ad angolo chiuso.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento della condizione clinica del paziente può richiedere da diversi giorni ad alcune settimane. In questo periodo i pazienti devono essere attentamente controllati.

#### Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza

L'olanzapina non è autorizzata per il trattamento di psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza e il suo uso non è raccomandato per questo particolare gruppo di pazienti a causa di un aumento della mortalità e del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. In studi clinici controllati con placebo (della durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore tra i pazienti in trattamento con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,5% vs. 1,5%). La più alta incidenza di decessi non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose giornaliera media di 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti a un aumento di mortalità comprendono età superiore a 65 anni, disfagia, sedazione, malnutrizione e disidratazione, malattie polmonari (ad es. polmonite, con o senza aspirazione) o l'uso concomitante di benzodiazepine. Tuttavia, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo, indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici, sono stati segnalati eventi avversi cerebrovascolari (EACV, ad es. ictus, attacco ischemico transitorio), alcuni dei quali fatali. Nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV (rispettivamente 1,3% e 0,4%). Tutti i pazienti trattati con olanzapina e con placebo che hanno manifestato un evento cerebrovascolare avevano fattori di rischio preesistenti. L'età superiore a 75 anni e la demenza vascolare/mista sono stati identificati come fattori di rischio per EACV in associazione con il trattamento con olanzapina. L'efficacia di olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

#### Malattia di Parkinson

Nei pazienti con malattia di Parkinson non è raccomandato l'uso di olanzapina nel trattamento della psicosi indotta da agonisti della dopamina. Durante gli studi clinici, peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e allucinazioni sono stati riferiti molto comunemente e più frequentemente con olanzapina che con placebo (vedere paragrafo 4.8), inoltre l'olanzapina non è stata più efficace del placebo nel trattamento dei sintomi psicotici. In questi studi clinici, era richiesto che in fase iniziale i pazienti fossero mantenuti stabili con la più bassa dose efficace di medicinali anti-Parkinson (agonisti della dopamina) e che questo trattamento anti-Parkinson rimanesse lo stesso, per medicinale e dosaggio impiegato, per tutta la durata dello studio. Olanzapina era somministrata inizialmente a dosi di 2,5 mg/die con un aumento graduale della dose fino a un massimo di 15 mg/die in base al giudizio del medico.

#### Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)

La SMN è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita associata al trattamento antipsicotico. Rari casi di SMN sono stati segnalati anche in associazione con olanzapina. Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale e instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi e aritmia cardiaca). Altre manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta un'inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i medicinali antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere interrotti.

#### Iperglicemia e diabete

Raramente sono stati segnalati iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associati a chetoacidosi o coma, compreso qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, sono stati riferiti un precedente aumento della massa corporea che poteva costituire un fattore predisponente. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in accordo alle attuali linee guida utilizzate sugli antipsicotici. I pazienti trattati con qualsiasi agente antipsicotico, incluso olanzapina, devono essere controllati per i segni e i sintomi di iperglicemia (quali polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere regolarmente monitorati per il peggioramento dei livelli di glucosio. Il peso deve essere regolarmente monitorato.

#### Alterazioni dei lipidi

Durante studi clinici controllati con placebo in pazienti trattati con olanzapina sono state osservate alterazioni indesiderate dei lipidi (vedere paragrafo 4.8). Le alterazioni dei lipidi devono essere trattate in maniera clinicamente appropriata, particolarmente nei pazienti dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi. I pazienti trattati con qualsiasi agente antipsicotico, incluso olanzapina, devono essere regolarmente monitorati per i livelli di lipidi in accordo alle attuali linee guida sugli antipsicotici.

#### Attività anticolinergica

Anche se l'olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica *in vitro*, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di eventi a essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

#### Funzione epatica

Sono stati comunemente osservati aumenti transitori e asintomatici delle aminotransferasi epatiche, ALT e AST, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento. Si consigliano cautela e controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevati, in pazienti con segni e sintomi di compromissione epatica, in pazienti con preesistenti condizioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, e in pazienti in trattamento con medicinali potenzialmente epatotossici. In presenza di valori elevati di ALT e/o AST durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio. Nei casi in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (incluso danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi), il trattamento con olanzapina deve essere sospeso.

#### Neutropenia

Si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia per qualunque causa, nei pazienti che assumono medicinali notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia e nei pazienti con condizioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata segnalata comunemente quando olanzapina e valproato sono stati somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.8).

#### Interruzione del trattamento

Quando olanzapina è interrotta bruscamente sono stati segnalati molto raramente (< 0,01%) sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea o vomito.

#### Intervallo QT

Negli studi clinici, in pazienti trattati con olanzapina i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QT corretto (intervallo QT corretto secondo Fridericia - QTcF  $\geq$  500 millisecondi (msec) in qualsiasi momento dopo la misurazione del valore basale in pazienti con valore basale di QTcF < 500 msec) sono risultati non comuni (0,1%-1%), senza differenze significative associate a eventi cardiaci rispetto ai controlli con placebo. Tuttavia, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela, quando olanzapina è prescritta insieme con medicinali notoriamente in grado di determinare un prolungamento dell'intervallo QT corretto, soprattutto nel soggetto anziano, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia.

#### Tromboembolismo

Molto raramente (< 0,01%) è stata segnalata un'associazione temporale tra trattamento con olanzapina e tromboembolismo venoso. Non è stata stabilita una relazione causale tra il verificarsi del tromboembolismo venoso e il trattamento con olanzapina. Comunque, dal momento che pazienti con schizofrenia si presentano spesso con fattori di rischio acquisiti per tromboembolismo venoso (VTE), devono essere identificati tutti i fattori di rischio possibili per il VTE, come ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti, e adottate misure preventive.

#### Attività generale del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

A causa degli effetti primari di olanzapina sul SNC, si raccomanda cautela, quando il medicinale viene assunto in associazione ad alcol e ad altri medicinali ad azione centrale. Poichè l'olanzapina dimostra di possedere *in vitro* un'attività dopamino-antagonista, questo medicinale può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

#### Convulsioni

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o soggetti a fattori che possono abbassare la soglia epilettica. In questi pazienti, trattati con olanzapina, la comparsa di convulsioni è stata riscontrata raramente. Nella maggioranza di questi casi, le convulsioni o i fattori di rischio per la comparsa di epilessia erano descritti nell'anamnesi.

#### Discinesia tardiva

Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, l'olanzapina è stata associata ad un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con l'esposizione a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o la sospensione del medicinale. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

#### Ipotensione posturale

In studi clinici con olanzapina effettuati su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di età superiore a 65 anni.

#### Morte cardiaca improvvisa

Negli studi post-marketing, sono stati segnalati casi di morte cardiaca improvvisa in pazienti trattati con olanzapina. In uno studio osservazionale di coorte retrospettivo, il rischio di presunta morte cardiaca improvvisa in pazienti trattati con olanzapina è stato circa due volte più alto dei pazienti che non usavano antipsicotici. In questo studio, il rischio associato all'assunzione di olanzapina è risultato comparabile al rischio valutato in un'analisi che raggruppava gli antipsicotici atipici.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti. Studi effettuati su pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, incluso aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumento dei livelli di prolattina. I risultati a lungo termine associati con questi eventi non sono stati studiati e restano sconosciuti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### Lattosio

Olanzapina Pfizer compresse contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di carenza di Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

#### Potenziati interazioni che influenzano olanzapina

Dal momento che olanzapina è metabolizzata dal CYP1A2, le sostanze che possono specificamente indurre o inibire questo isoenzima possono influenzare la farmacocinetica di olanzapina.

#### Induzione del CYP1A2

Il metabolismo di olanzapina può essere indotto dal fumo e dalla carbamazepina, che possono portare a una riduzione delle concentrazioni di olanzapina. È stato osservato solo un incremento da lieve a moderato nella clearance di olanzapina. Le conseguenze sul piano clinico sono verosimilmente limitate, ma si raccomanda un monitoraggio clinico e se necessario può essere preso in considerazione un aumento della dose di olanzapina (vedere paragrafo 4.2).

#### Inibizione del CYP1A2

È stato dimostrato che la fluvoxamina, uno specifico inibitore dell'attività del CYP1A2, inibisce significativamente il metabolismo di olanzapina. Dopo somministrazione di fluvoxamina l'incremento medio della C<sub>max</sub> di olanzapina è stato del 54% nelle donne non fumatrici e del 77% nei maschi fumatori. L'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato, rispettivamente, del 52% nelle donne non fumatrici e del 108% nei maschi fumatori. Nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, così come ciprofloxacina, deve essere considerata una dose iniziale inferiore. Se si inizia un trattamento con un inibitore del CYP1A2, deve essere valutata una riduzione della dose di olanzapina.

#### Ridotta biodisponibilità

Il carbone attivo riduce la biodisponibilità di olanzapina per via orale del 50-60% e deve essere preso almeno 2 ore prima o dopo olanzapina.

La fluoxetina (un inibitore del CYP2D6), dosi singole di un antiacido (alluminio, magnesio) o di cimetidina non influenzano significativamente la farmacocinetica di olanzapina.

#### Potenziata capacità di olanzapina di influire su altri medicinali

L'olanzapina può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

L'olanzapina non inibisce *in vitro* i principali isoenzimi del CYP450 (ad esempio 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Pertanto non c'è da aspettarsi nessuna particolare interazione, come verificato negli studi *in vivo* in cui non è stata trovata alcuna inibizione del metabolismo dei seguenti principi attivi: antidepressivi tricyclici (rappresentanti per lo più la via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofillina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 e 2C19).

Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.

Il monitoraggio terapeutico dei livelli plasmatici di valproato non ha indicato che sia richiesto un aggiustamento della dose di valproato dopo la concomitante somministrazione di olanzapina.

#### Attività generale sul SNC

Si deve usare cautela nei pazienti che assumono alcool o ricevono medicinali che possono causare depressione del sistema nervoso centrale.

In pazienti con malattia di Parkinson e demenza non è raccomandato l'uso concomitante di olanzapina e medicinali anti-Parkinson (vedere paragrafo 4.4).

#### Intervallo QT

Si deve usare cautela se olanzapina è somministrata in concomitanza a medicinali noti per determinare un aumento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in stato di gravidanza. Le pazienti in corso di trattamento con olanzapina devono essere avvertite di informare il proprio medico in caso di gravidanza in atto o programmata. Tuttavia, poiché l'esperienza sull'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati riferiti casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio o disturbo della nutrizione. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati.

#### Allattamento

In uno studio effettuato su donne sane durante il periodo di allattamento al seno, l'olanzapina è stata escreta nel latte materno. Allo steady state l'esposizione media del neonato (in mg/kg) è stata valutata essere l'1,8% della dose materna di olanzapina (in mg/kg). Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno, mentre sono in terapia con olanzapina.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza e capogiro, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari, inclusi i veicoli a motore.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Adulti

Nel corso degli studi clinici, le reazioni avverse, associate con l'uso di olanzapina, più frequentemente segnalate (osservate in misura  $\geq 1\%$  dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiro, acatisia, parkinsonismo (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione

ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori e asintomatici delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento ed edema.

La seguente tabella elenca le reazioni avverse e gli esami di laboratorio osservati a seguito di segnalazioni spontanee e durante gli studi clinici. Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune ( $\geq 10\%$ ), comune ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ), non comune ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), raro ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ), molto raro ( $< 0,01\%$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
	Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
			Reazione allergica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Aumento di peso <sup>1</sup>	Aumentati livelli di colesterolo <sup>2,3</sup> Aumentati livelli di glucosio <sup>4</sup> Aumentati livelli di trigliceridi <sup>2,5</sup> Glicosuria Aumento dell'appetito		Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, incluso qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4) Ipotermia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Sonnolenza	Capogiro Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>		Convulsioni in cui nella maggior parte dei casi venivano segnalati un'anamnesi di convulsioni o la presenza di fattori di rischio per la comparsa di convulsioni Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4) Distonia (inclusa la crisi oculogira) Discinesia tardiva Sintomi da astinenza <sup>7</sup>
<b>Patologie cardiache</b>			
		Bradycardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>			
	Ipotensione ortostatica		Tromboembolismo (comprendente l'embolia)



			polmonare e la trombosi venosa profonda)
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti la costipazione e la bocca secca		Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>			
	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		Epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
			Rabdomiolisi
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
		Incontinenza	Difficoltà a iniziare la minzione
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>			
			Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			
			Priapismo
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
	Astenia Affaticamento Edema		
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumento livelli prolattinemia <sup>8</sup>		Aumento della creatinfosfochinasi Aumento della bilirubina totale	Aumento della fosfatasi alcalina

<sup>1</sup>Aumento di peso clinicamente significativo è stato osservato in tutte le categorie di Body Mass Index (BMI) presenti al basale. In seguito al trattamento a breve termine (durata media 47 giorni) l'aumento di peso  $\geq 7\%$  del peso corporeo al basale è stato molto comune (22,2%), un aumento di peso  $\geq 15\%$  del peso corporeo al basale è stato comune (4,2%) e un aumento di peso  $\geq 25\%$  del peso corporeo al basale è stato

non comune (0,8%). I pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  rispetto al basale con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4%, 31,7% e 12,3%).

<sup>2</sup> Incrementi medi nei valori lipidici a digiuno (colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi) sono stati maggiori in quei pazienti che non mostravano evidenze di alterazioni lipidiche al basale.

<sup>3</sup> Osservato per valori normali a digiuno al basale ( $< 5,17$  mmol/l) che diventavano elevati ( $\geq 6,2$  mmol/l). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli di colesterolemia a digiuno da borderline al basale ( $\geq 5,17$  - $< 6,2$  mmol/l) a elevati ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup> Osservato per valori normali a digiuno al basale ( $< 5,56$  mmol/l) che diventavano elevati ( $\geq 7$  mmol/l). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli di glicemia a digiuno da borderline al basale ( $\geq 5,56$  - $< 7$  mmol/l) a elevati ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup> Osservato per valori normali a digiuno al basale ( $< 1,69$  mmol/l) che diventavano elevati ( $\geq 2,26$  mmol/l). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli dei trigliceridi a digiuno da borderline al basale ( $\geq 1,69$  - $< 2,26$  mmol/l) a elevati ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup> In studi clinici, l'incidenza di Parkinsonismo e distonia nei pazienti trattati con olanzapina è stata numericamente più alta, ma non significativamente diversa da un punto di vista statistico nei confronti del placebo. I pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di dettagliate informazioni anamnestiche relative alla presenza di disturbi del movimento acuti e tardivi di natura extrapiramidale, al momento non è possibile concludere che olanzapina determini una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

<sup>7</sup> Quando olanzapina è stata interrotta bruscamente sono stati segnalati sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea e vomito.

<sup>8</sup> In studi clinici di durata fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno superato il limite superiore dell'intervallo normale di circa il 30% nei pazienti con livelli normali di prolattina al basale trattati con olanzapina. Nella maggior parte di questi pazienti tali eccessi erano generalmente lievi, e rimanevano al di sotto di 2 volte il limite superiore dell'intervallo normale. Generalmente, manifestazioni cliniche associate al seno e al ciclo mestruale (ad es. amenorrea, ingrossamento del seno, galattorrea nelle donne, ginecomastia/ingrossamento della ghiandola mammaria negli uomini) sono state non comuni in pazienti trattati con olanzapina. Sono state comunemente osservate reazioni avverse potenzialmente associate a funzioni sessuali (es. disfunzione erettile negli uomini e decremento della libido in entrambi i sessi).

#### Esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane)

La percentuale dei pazienti che avevano reazioni avverse, clinicamente significative relative ad aumento di peso, di glucosio, di colesterolo totale/LDL/HDL o di trigliceridi aumentava col tempo. Nei pazienti adulti che avevano completato 9-12 mesi di terapia, la percentuale di aumento della glicemia media si riduceva dopo circa 6 mesi.

#### Informazioni aggiuntive sulle popolazioni speciali

In studi clinici su pazienti anziani con demenza, il trattamento con olanzapina è stato associato con una più alta incidenza di decessi e di eventi avversi cerebrovascolari rispetto al placebo (vedere anche paragrafo 4.4). In questo gruppo di pazienti reazioni avverse molto comuni associate con l'uso di olanzapina sono stati disturbi della deambulazione e cadute. Comunemente sono stati osservati polmonite, aumento della temperatura corporea, letargia, eritema, allucinazioni visive e incontinenza urinaria.

In studi clinici su pazienti con psicosi iatrogena (agonisti della dopamina) associata a malattia di Parkinson, il peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e le allucinazioni sono state riferite molto comunemente e con maggior frequenza che con placebo.

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, la terapia associata di valproato e olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1%; i livelli plasmatici elevati di valproato possono essere un potenziale fattore contribuyente. Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo a un'aumentata incidenza ( $\geq 10\%$ ) di tremore, bocca secca, aumento dell'appetito e aumento di peso. Frequentemente è stato segnalato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo al basale nel 17,4% dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di malattia è stato associato ad un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo al basale nel 39,9 % dei pazienti.

#### Popolazione pediatrica

L'olanzapina non è indicata nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Sebbene non siano stati effettuati studi clinici disegnati per confrontare gli adolescenti con gli adulti, i dati ottenuti dagli studi su soggetti adolescenti sono stati confrontati con quelli ottenuti da studi sull'adulto.

La seguente tabella riassume le reazioni avverse riferite con maggiore frequenza nei pazienti adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) rispetto ai pazienti adulti o reazioni avverse identificate esclusivamente durante studi clinici a breve termine su pazienti adolescenti. Un aumento di peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) sembra verificarsi più frequentemente nella popolazione adolescente rispetto agli adulti, per esposizioni comparabili. L'entità dell'aumento di peso e la percentuale dei pazienti adolescenti che presentavano un aumento di peso clinicamente significativo sono risultati maggiori nell'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane) che in quella a breve termine.

Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune ( $\geq 10\%$ ), comune ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ).

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> <i>Molto comune:</i> Aumento di peso <sup>9</sup> , Aumentati livelli di trigliceridi <sup>10</sup> , Aumento dell'appetito. <i>Comune:</i> Aumentati livelli di colesterolo <sup>11</sup> .
<b>Patologie del sistema nervoso</b> <i>Molto comune:</i> Sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza).
<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>Comune:</i> Bocca secca.
<b>Patologie epatobiliari</b> <i>Molto comune:</i> Aumenti delle aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
<b>Esami diagnostici</b> <i>Molto comune:</i> Riduzione della bilirubina totale, aumento delle GGT, aumentati livelli di prolattinemia <sup>12</sup> .

<sup>9</sup> In seguito a trattamento a breve termine (durata media 22 giorni), un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo (kg) rispetto al basale è stato molto comune (40,6%), un aumento  $\geq 15\%$  del peso corporeo (kg) rispetto al basale è stato comune (7,1%) e un aumento  $\geq 25\%$  è stato comune (2,5%). In seguito a esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane), l'89,4% ha aumentato il peso di  $\geq 7\%$ , il 55,3% ha aumentato il peso di  $\geq 15\%$  e il 29,1% ha aumentato il peso di  $\geq 25\%$  rispetto al basale.

<sup>10</sup> Osservato per valori normali a digiuno al basale (< 1,016 mmol/l) che diventavano elevati (≥ 1,467 mmol/l) e variazioni dei livelli dei trigliceridi a digiuno da borderline al basale (≥ 1,016 mmol/l -< 1,467 mmol/l) ad elevati (≥ 1,467 mmol/l).

<sup>11</sup> Variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno da normale al basale (< 4,39 mmol/l) ad elevati (≥ 5,17 mmol/l) sono state osservate comunemente. Variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno da borderline al basale (≥ 4,39 mmol/l -< 5,17 mmol/l) a elevati (≥ 5,17 mmol/l) sono state molto comuni.

<sup>12</sup> Aumentati livelli di prolattinemia sono stati segnalati nel 47,4% dei pazienti adolescenti

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

Sintomi molto frequenti da sovradosaggio (con incidenza > 10%) comprendono tachicardia, agitazione/aggressività, disartria, manifestazioni extrapiramidali di vario tipo e una riduzione del livello di coscienza variabile dalla sedazione al coma.

Altre sequele del sovradosaggio clinicamente importanti comprendono delirio, convulsione, coma, possibile sindrome maligna da neurolettici, depressione respiratoria, aspirazione, ipertensione od ipotensione, aritmie cardiache (< 2% dei casi di sovradosaggio) ed arresto cardiorespiratorio. Esiti fatali sono stati segnalati per sovradosaggi acuti a partire da 450 mg, ma è stata segnalata anche sopravvivenza dopo sovradosaggio acuto con circa 2 g di olanzapina orale.

### Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina. Non è raccomandata l'induzione del vomito. Può essere indicato seguire le procedure standard per il trattamento del sovradosaggio (ad esempio lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo). E' stato dimostrato che la concomitante somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.

In base al quadro clinico deve essere effettuato un trattamento sintomatico ed un monitoraggio delle funzioni vitali, comprendente il trattamento dell'ipotensione e del collasso circolatorio ed il mantenimento della funzione respiratoria. Non usare adrenalina, dopamina, o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo. E' necessario monitorare l'attività cardiovascolare per riconoscere eventuali aritmie. Il monitoraggio e un'accurata sorveglianza medica devono continuare fino alla guarigione del paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici, diazepine, ossazepine e tiazepine. Codice ATC: N05A H03.

Olanzapina è un agente antipsicotico, antimaniacale e stabilizzatore dell'umore, dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ( $K_i < 100$  nM) per i recettori della serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; della dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; per i recettori colinergici di tipo muscarinico (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>); per quelli adrenergici  $\alpha_1$  e istaminici H<sub>1</sub>. Studi comportamentali con olanzapina negli animali hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato una maggiore affinità *in vitro* per i recettori serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> rispetto a quelli dopaminergici D<sub>2</sub> e maggiore attività 5HT<sub>2</sub> rispetto al D<sub>2</sub> nei modelli *in vivo*. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo

dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessi (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio con PET (Tomografia a Emissioni di Positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5HT<sub>2A</sub> superiore a quello dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Inoltre, uno studio con SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D<sub>2</sub> di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono a clozapina.

In due studi su due controllati con placebo e in due studi su tre di comparazione, condotti su oltre 2900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, l'olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

In uno studio multinazionale, comparativo in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizo-affettive e disturbi correlati, che comprendeva 1481 pazienti con sintomi depressivi associati di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato al basale dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore dal basale all'endpoint ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo ( $p = 0,001$ ) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

In pazienti con mania o episodio misto di disturbo bipolare, olanzapina ha dimostrato un'efficacia superiore sia al placebo che al valproato semisodico (divalproex) nel ridurre i sintomi della mania per oltre 3 settimane. Olanzapina ha dimostrato anche risultati di efficacia comparabili ad aloperidolo in termini di rapporto dei pazienti con una remissione sintomatica della mania e della depressione dopo 6 e 12 settimane. In uno studio di terapia in associazione su pazienti trattati con litio o valproato per un minimo di 2 settimane, l'aggiunta di 10 mg di olanzapina (terapia combinata con litio o valproato) è stata superiore nel determinare una riduzione dei sintomi della mania dopo 6 settimane rispetto alla monoterapia con litio o valproato.

In uno studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniaco che avevano conseguito la remissione con olanzapina e che poi erano stati randomizzati ad olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa, rispetto al placebo, sull'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di insorgenza sia di nuovo episodio maniaco che di nuovo episodio depressivo.

In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniaco che avevano conseguito la remissione con una terapia combinata di olanzapina e litio e che erano stati successivamente randomizzati ad olanzapina o litio in monoterapia, l'olanzapina è risultata statisticamente non inferiore al litio all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari (olanzapina 30,0%, litio 38,3%;  $p = 0,055$ ).

In uno studio di 18 mesi in pazienti con episodio maniaco o misto stabilizzati con una terapia combinata di olanzapina e uno stabilizzatore dell'umore (litio o valproato), la terapia a lungo termine con associazione di olanzapina e litio o valproato non è risultata superiore in modo statisticamente significativo alla monoterapia con litio o valproato nel ritardare l'insorgenza di nuovi episodi bipolari, definiti sulla base di criteri sindromici (diagnostici).

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) è limitata ai dati di efficacia a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare tipo I (3 settimane), relativi a meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata usata con dosaggio flessibile, partendo con 2,5 mg/die e aumentando fino a 20 mg/die. Durante il trattamento con olanzapina, gli adolescenti sono

aumentati di peso significativamente di più rispetto agli adulti. L'entità delle variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno, colesterolo LDL, trigliceridi e prolattina era stata maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Non ci sono dati sul mantenimento dell'effetto e sono limitati i dati sulla sicurezza nel lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita, dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina è metabolizzata nel fegato attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non attraversa la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano un'attività farmacologica significativamente minore *in vivo*, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante è esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata. Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita di eliminazione media nei volontari sani anziani (> 65 anni) risulta aumentata (51,8 ore verso 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 l/ora) rispetto ai soggetti non anziani. La variabilità farmacocinetica osservata nei soggetti anziani rientra nell'intervallo per i soggetti non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di eventi avversi.

L'emivita di eliminazione media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 l/ora) rispetto agli uomini. Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n = 467) e maschile (n = 869).

In pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min), non si è riscontrata una differenza significativa nell'emivita di eliminazione media (37,7 verso 32,4 ore) o nella clearance (21,2 verso 25,0 l/ora) rispetto ai soggetti sani. Uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che circa il 57% dell'olanzapina radiomarcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con disfunzione epatica lieve, l'emivita di eliminazione media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance ridotta (18,0 l/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 l/ora).

In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 l/ora).

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1000 ng/ml, olanzapina si lega per il 93 % alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all' $\alpha$ 1-glicoproteina acida.

### Popolazione pediatrica

Adolescenti (età 13-17 anni): la farmacocinetica di olanzapina è simile tra adolescenti e adulti. Negli studi clinici, l'esposizione media di olanzapina è stata circa il 27% più elevata negli adolescenti. Le

differenze demografiche tra adolescenti e adulti includono un peso corporeo medio più basso e un numero minore di adolescenti era fumatore. Questi fattori possono contribuire all'esposizione media più elevata osservata negli adolescenti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità orale sono stati quelli tipici di sostanze a elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale. La dose letale media osservata erano di circa 210 mg/kg (topi) e 175 mg/kg (ratti). Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali. Sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, difficoltà nella respirazione, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, a uno stato di semi-incoscienza.

#### Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si è sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi a un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

#### Tossicità ematica

Effetti sui parametri ematici sono stati riscontrati in ciascuna delle suddette specie animali, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata e aspecifica, rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato rilevato nessun segno di citossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibili si sono sviluppate in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (esposizione totale all'olanzapina - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con una dose di 12 mg). Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

#### Tossicità riproduttiva

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo). La prole di ratti trattati con olanzapina ha presentato ritardo nello sviluppo fetale e una transitoria riduzione dei livelli di attività nella prole.

#### Mutagenicità

L'olanzapina non ha mostrato attività mutagenica o clastogenica in una serie completa di test standard, ivi compresi i test di mutagenesi effettuati sia sui batteri sia sui tessuti di mammifero *in vivo* e *in vitro*.

#### Carcinogenicità

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Crospovidone (Tipo B)  
Idrossipropilcellulosa (basso grado di viscosità)  
Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

Confezione in blister: 2 anni.

Confezione in flacone in HDPE: 18 mesi.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione in blister di PVC/Poliamide/Alluminio/PVC/Alluminio:  
14, 28, 35, 56, 70 e 98 compresse.

Flacone HDPE con chiusura in polipropilene con gel di silice essiccante:  
30 e 1000 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 041069016/M - "2,5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069028/M - "2,5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069030/M - "2,5 mg compresse" 35 compresse in blister PA/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069042/M - "2,5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069055/M - "2,5 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069067/M - "2,5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069079/M - "5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069081/M - "5 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069093/M - "5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069105/M - "5 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069117/M - "5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069129/M - "5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069131/M - "7,5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069143/M - "7,5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069156/M - "7,5 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069168/M - "7,5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069170/M - "7,5 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL



AIC n. 041069182/M - "7,5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069194/M - "10 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069206/M - "10 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069218/M - "10 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069220/M - "10 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069232/M - "10 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069244/M - "10 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069257/M - "15 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069269/M - "15 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069271/M - "15 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069283/M - "15 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069295/M - "15 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069307/M - "15 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069319/M - "20 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069321/M - "20 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069333/M - "20 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069345/M - "20 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069358/M - "20 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069360/M - "20 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041069372/M - "20 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069384/M - "20 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069396/M - "15 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069408/M - "15 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069410/M - "10 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069422/M - "10 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069434/M - "7,5 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069446/M - "7,5 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069459/M - "5 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069461/M - "5 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069473/M - "2,5 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041069485/M - "2,5 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

11/05/2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

05/2012