RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO 5 mg compresse orodispersibili
OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO 10 mg compresse orodispersibili
OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO 15 mg compresse orodispersibili
OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO 20 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg di olanzapina.
Eccipienti con effetto noto: aspartame (E951) rispettivamente 2,8 mg, 5,6 mg, 8,4 mg e 11,2 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO *5 mg compresse orodispersibili:*
Compressa rotonda, biconvessa, gialla, del diametro di 6 mm, che riporta la scritta 'O' su un lato.

OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO *10 mg compresse orodispersibili:*
Compressa rotonda, biconvessa, gialla, del diametro di 8 mm, che riporta la scritta 'O1' su un lato.

OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO *15 mg compresse orodispersibili*:
Compressa rotonda, biconvessa, gialla, del diametro di 9 mm, che riporta la scritta 'O2' su un lato.

OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO *20 mg compresse orodispersibili*:
Compressa, rotonda, biconvessa, gialla, del diametro di 10 mm, che riporta la scritta 'O3' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti
L'olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

L'olanzapina è indicata per il trattamento dell'episodio maniacale da moderato a severo.

Nei pazienti in cui l'episodio maniacale ha risposto al trattamento con olanzapina, l'olanzapina è indicata per la prevenzione delle ricadute nei pazienti con disturbo bipolare (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Schizofrenia: La dose iniziale raccomandata di olanzapina è 10 mg/giorno.

Episodio maniacale: La dose iniziale è 15 mg da somministrare in un'unica dose giornaliera in monoterapia o 10 mg al giorno in terapia di associazione (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione di nuovi episodi di malattia del disturbo bipolare: La dose iniziale raccomandata è 10 mg al giorno. Nei pazienti che assumono olanzapina per il trattamento dell'episodio maniacale, continuare la terapia allo stesso dosaggio per la prevenzione di nuovi episodi di malattia. Se si verifica un nuovo episodio maniacale, misto o depressivo, 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 nella prevenzione di ricadute del disturbo bipolare, la dose giornaliera può essere successivamente corretta sulla base dello stato clinico del paziente, entro un intervallo di 5-20 mg al giorno. L'incremento a una dose superiore, rispetto alla dose iniziale raccomandata, è consigliato solo dopo attenta osservazione clinica e deve generalmente attuarsi a intervalli di tempo non inferiori a 24 ore. L'olanzapina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione dei pasti, in quanto il suo assorbimento non è influenzato dagli alimenti. Quando si interrompe il trattamento con olanzapina è necessario prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

Particolari popolazioni

Popolazione pediatrica

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

Anziani

Generalmente, non è richiesta una dose iniziale più bassa (5 mg/giorno), anche se nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni si deve prendere in considerazione una riduzione della dose quando le condizioni cliniche lo consigliano (vedere anche paragrafo 4.4).

Compromissione della funzionalità renale e/o epatica

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

Pazienti fumatori

Non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo della dose nei fumatori rispetto ai non fumatori. Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo. Si

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

raccomanda un monitoraggio clinico e, se necessario, può essere considerato un aumento del dosaggio di olanzapina (vedere paragrafo 4.5).
Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento della dose, quando necessaria, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti.
Nei casi in cui siano considerati necessari incrementi di dose di 2,5 mg si devono usare le compresse convenzionali di olanzapina.

(Vedere paragrafi 4.5 e 5.2)

Metodo di somministrazione

Le compresse orodispersibili di OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO devono essere poste in bocca, dove si disperderanno velocemente nella saliva, in modo da poter essere rapidamente disciolte. La rimozione della compressa orodispersibile intatta dalla bocca è difficile. Dato che la compressa orodispersibile è fragile, deve essere assunta immediatamente all'apertura del blister. In alternativa, le compresse possono essere disciolte in un bicchiere pieno d'acqua o altra bevanda adatta (succo d'arancia, succo di mela o latte) immediatamente prima dell'assunzione.
La compressa orodispersibile di olanzapina è bioequivalente alle compresse convenzionali di olanzapina, con una velocità e un grado di assorbimento simili. Essa presenta lo stesso dosaggio e frequenza di somministrazione dell'olanzapina in compresse rivestite. Le compresse orodispersibili di olanzapina possono essere usate in alternativa alle compresse di olanzapina convenzionali.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Pazienti a rischio noto di glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento della condizione clinica del paziente si osserva dopo un periodo che può variare da parecchi giorni ad alcune settimane. Durante questo periodo di tempo i pazienti devono essere attentamente monitorati.
Psicosi e/o disturbi comportamentali associati a demenza
*O*lanzapina non è raccomandata per un uso nei pazienti con psicosi e/o dei disturbi comportamentali correlati a demenza a causa di un aumento della mortalità e del rischio d'accidente cerebrovascolare. In studi clinici controllati con placebo (durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali associati alla demenza, si è osservato 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 l'età superiore ai 65 anni, la disfagia, la sedazione, la malnutrizione e la disidratazione, le malattie polmonari (ad es. polmonite anche ab ingestis) 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Malattia di Parkinson
Nei pazienti con malattia di Parkinson non è raccomandato l'uso di olanzapina nel trattamento della psicosi associata agli agonisti della dopamina. Durante gli studi clinici, il peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e le allucinazioni sono stati riferiti molto comunemente e più frequentemente con l'olanzapina che con il placebo (vedere paragrafo 4.8), e l'olanzapina non è stata più efficace del placebo nel trattamento dei sintomi psicotici. In questi studi, era richiesto che in fase iniziale i pazienti fossero mantenuti stabili con la dose minima efficace di farmaci anti-Parkinson (agonisti della dopamina) e che questo trattamento anti-Parkinson rimanesse inalterato per farmaci e dosi impiegati per tutta la durata dello studio. L'olanzapina era somministrata inizialmente a dosi di 2,5 mg al giorno e la dose modificata fino a un massimo di 15 mg al giorno in base al giudizio del ricercatore.
Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)
La SMN è una condizione potenzialmente letale associata ai farmaci antipsicotici. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di 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 arteriosa, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatinina -fosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di SMN, o presenta una febbre elevata inspiegabile senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.
Iperglicemia e diabete
Non Comunemente sono stati segnalati iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati descritti alcuni casi in cui un precedente aumento della massa corporea poteva costituire un fattore predisponente.
È suggerito un monitoraggio clinico appropriato, in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio la misurazione della glicemia al basale dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, annualmente. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO compresse orodispersibili, devono essere controllati per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito e con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per verificare il peggioramento del controllo glicemico. Il peso deve essere regolarmente monitorato, ad esempio al basale, 4, 8 e 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni tre mesi.
Alterazioni dei lipidi

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Durante studi clinici controllati con placebo nei 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 un qualsiasi antipsicotico, comprese le compresse orodispersibili di OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO, devono essere monitorati regolarmente per i valori lipidici in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio al basale, 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni 5 anni.
Attività anticolinergica
Anche se l'olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica *in vitro*, l'esperienza durante gli studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con l'olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.
Funzionalità epatica
Frequentemente sono stati osservati aumenti transitori e asintomatici delle aminotrasferasi epatiche ALT, AST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consiglia cautela e un follow-up organizzato in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con patologie preesistenti associate a una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui sia stata diagnosticata epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico o entrambi), il trattamento con olanzapina deve essere sospeso.
Neutropenia
Si deve prestare attenzione nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono farmaci notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta a una malattia concomitante, nei pazienti sottoposti a radioterapia o a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. È stata segnalata frequentemente neutropenia con l'uso contemporaneo di olanzapina e valproato (vedere paragrafo 4.8).
Sospensione del trattamento
Con la brusca interruzione della somministrazione di olanzapina sono stati segnalati molto raramente *(≥0,01% e < 0,1 %)* sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea o vomito.

Intervallo QT
Negli studi clinici, i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QT corretto (intervallo QT corretto secondo Fridericia – QTcF – ≥ 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%) nei pazienti trattati con olanzapina, senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto ai controlli con placebo. Tuttavia, , si consiglia cautela quando viene prescritta olanzapina insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QTc, specie nei soggetti anziani, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesiemia.
Tromboembolismo
Non comunemente (≥ 0,1% e < 1%) è stata segnalata una associazione temporale del trattamento con olanzapina e il tromboembolismo venoso. Non è stata stabilita una relazione causale tra il verificarsi del tromboembolismo venoso ed il trattamento con olanzapina. Comunque, dal momento che i pazienti con schizofrenia si presentano spesso con i fattori di rischio acquisiti per

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

il troboembolismo venoso (VTE), devono essere identificati tutti i fattori di rischio possibili del VTE come ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti e adottate misure preventive.
Attività generale sul sistema nervoso centrale
A causa degli effetti primari dell'olanzapina sul sistema nervoso centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché l'olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.
Convulsioni
L'olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o che sono soggetti a fattori che possono abbassare la soglia epilettica. In questi pazienti, trattati con olanzapina, la comparsa di crisi epilettiche non è stata riscontrata comunemente. Nella maggioranza di questi casi, erano stati segnalati fattori di rischio o anamnesi di convulsioni.
Discinesia tardiva
Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesia tardiva indotta dal trattamento. Tuttavia, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se in un paziente in trattamento con olanzapina si manifestano i segni o i sintomi della discinesia tardiva , si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.
Ipotensione posturale
Negli studi clinici con olanzapina effettuati su pazienti anziani talvolta è stata osservata ipotensione posturale. Si raccomanda di controllare periodicamente la pressione arteriosa in pazienti di oltre 65 anni di età.
Morte cardiovascolare improvvisa
Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di morte cardiovascolare improvvisa nei pazienti trattati con l'olanzapina. In uno studio di coorte osservazionale retrospettivo, il rischio di presunta morte cardiovascolare improvvisa nei pazienti trattati con l'olanzapina è stato quasi 2 volte maggiore rispetto a quello riscontrato nei pazienti che non usano antipsicotici. Nello studio, il rischio con olanzapina è stato paragonabile 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, compresi aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumenti dei livelli di prolattina. (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Fenilalanina
OLANZAPINA AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO compresse orodispersibili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i soggetti con fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Interazioni potenziali che riguardano olanzapina

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dal momento che l'olanzapina è metabolizzata dal CYP1A2, le sostanze che possono specificatamente indurre o inibire questo isoenzima possono influenzare la farmacocinetica dell'olanzapina.

Induzione del CYP1A2
Il metabolismo dell'olanzapina può essere accelerato dal fumo e dalla carbamazepina, che possono causare una riduzione delle concentrazioni di olanzapina. È stato osservato solo un incremento da lieve a moderato della clearance dell'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, un inibitore specifico dell'attività del CYP1A2, inibisce significativamente il metabolismo dell'olanzapina. L'incremento medio della Cmax dell'olanzapina a seguito della somministrazione di fluvoxamina è stato del 54% nelle donne non fumatrici e del 77% nei maschi fumatori. L'incremento medio dell'AUC dell'olanzapina è stato, rispettivamente, del 52% e del 108%. Nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, così come la ciprofloxacina, il trattamento con olanzapina deve iniziare a dosi più basse. Se si inizia un trattamento con un inibitore del CYP1A2, deve essere valutata una riduzione della dose di olanzapina.

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

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

Capacità potenziale dell'olanzapina di influire su altri prodotti medicinali
L'olanzapina può opporsi agli 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 dagli studi *in vivo* in cui non è stata trovata alcuna inibizione del metabolismo dei seguenti principi attivi: antidepressivo triciclico (rappresentante per lo più la via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofillina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 e 2C19).

L'olanzapina non ha mostrato interazioni farmacologiche quando è stata somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.

Il monitoraggio terapeutico dei livelli plasmatici di valproato non ha indicato che sia richiesta una correzione della dose di valproato dopo la contemporanea somministrazione di olanzapina.

Attività generale sul sistema nervoso centrale
Si deve prestare attenzione nei pazienti che consumano alcool o assumono medicinali che possono causare depressione del sistema nervoso centrale.

Non è raccomandato l'uso concomitante di olanzapina e farmaci anti-Parkinson in pazienti con malattia di Parkinson e demenza (vedere paragrafo 4.4).

Intervallo QT

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Si deve prestare attenzione se l'olanzapina viene somministrata in concomitanza con medicinali che aumentano l'intervallo QT corretto (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 devono essere avvertite della necessità di informare il proprio medico in caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché l'esperienza nell'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 reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza i neonati devono essere monitorati attentamente.

Allattamento
In uno studio effettuato su donne sane durante il periodo di allattamento al seno, l'olanzapina è stata escreta nel latte materno. Allo stato stazionario l'esposizione media del lattante (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.
Fertilità
Gli effetti sulla fertilità sono sconosciuti (vedere paragrafo 5.3 per le informazioni di preclinica).

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 l'olanzapina può provocare sonnolenza e capogiri, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza
Adulti
Nel corso degli studi clinici le reazioni avverse, associate con l'uso di olanzapina, più frequentemente segnalate (osservate in misura ≥ 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 leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle aminotrasferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento, febbre, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, valori elevati di gamma glutamiltransferasi, di acido urico, di creatinfosfochinasi ed edema.

Tabella delle reazioni avverse
La seguente tabella elenca le reazioni avverse e gli esami di laboratorio osservate 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 (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 10), non comune (≥

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1/1.000, < 100), raro (≥ 1/10.000 , < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
	Eosinofilia Leucopenia[10] Neutropenia[10]		Trombocitopenia[11]	
Disturbi del sistema immunitario				
		Ipersensibilità[11]		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Aumento di peso[1]	Aumentati livelli di colesterolo [2,3] Aumentati livelli di glucosio[4] Aumentati livelli di trigliceridi[2,5] Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4)[11]	Ipotermia[1,2]	
Patologie del sistema nervoso				
Sonnolenza	Capogiro Acatisia[6] Parkinsonismo[6] Discinesia[6]	Crisi epilettiche in cui nella maggior parte dei casi venivano segnalate una storia di crisi epilettiche o la presenza di fattori di rischio per la comparsa di crisi epilettiche[11]	Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4)[12] Sintomi da sospensione[7,12]	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

		Distonia (inclusa la crisi oculogira)[11] Discinesia tardiva[11] Amnesia[9] Disartria		
Patologie cardiache				
		Bradicardia Prolungamento QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia / fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4)[11]	
Patologie vascolari				
Ipotensione ortostatica[10]		Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
		Epistassi[9]		
Patologie gastrointestinali				
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti la stipsi e la secchezza della bocca	Distensione addominale[9]	Pancreatite[11]	
Patologie epatobiliari				

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotrasferasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		Epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi)[1][1]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
	Artralgia[9]		Rabdomiolisi[11]	
Patologie renali e urinarie				
		Incontinenza urinaria Ritenzione urinaria Difficoltà ad iniziare la minzione[11]		
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				
				Sindrome neonatale da astinenza (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
	Disfunzione erettile nei maschi Diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine	Amenorrea Aumento di volume mammario Galattorrea nelle femmine Ginecomastia/aumento di volume mammario nei maschi	Priapismo[1][2]	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Astenia Affaticamento Edema Febbre[10]			
Esami diagnostici				
Aumentati livelli di prolattinemia[8]	Aumento della fosfatasi alcalina[10] Valori elevati di creatinfosfochinasi[11] Valori elevati di gamma glutamiltransferasi[10] Valori elevati di acido urico[10]	Aumento della bilirubina totale		

[1] Si è osservato un aumento di peso clinicamente significativo in tutte le categorie basali di indice di massa corporea (IMC). Dopo un trattamento a breve termine (durata media di 47 giorni), un aumento del peso corporeo ≥ 7 % rispetto al peso corporeo basale è stato molto comune (22,2 %), un aumento del peso corporeo ≥ 15 % rispetto al basale è stato comune (4,2 %) e un aumento del peso corporeo ≥ 25 % rispetto al basale è stato non comune (0,8 %). Con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) i pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore ≥ 7 %, ≥ 15 % e ≥ 25% rispetto al basale sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4 %, 31,7 % e 12,3 %).

[2] Gli aumenti medi dei valori lipidici a digiuno (colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi) erano maggiori nei pazienti senza evidenza di dislipidemia al basale.

[3] Osservati per livelli normali a digiuno al basale (< 5,17 mmol/l) che sono aumentati fino a diventare elevati (≥ 6,2 mmol/l). Le variazioni dei livelli di colesterolo totale a digiuno da borderline al basale (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) a elevati (≥ 6,2 mmol/l) sono state molto comuni.

[4] Osservati per livelli normali a digiuno al basale (<5,56 mmol/l) che sono aumentati fino a diventare elevati (≥7 mmol/l). Le variazioni dei livelli di glucosio a digiuno da borderline al basale (≥5,56 - <7 mmol/l) a elevati (≥7 mmol/l) sono state molto comuni.

[5] Osservati per livelli normali a digiuno al basale (<1,69 mmol/l) che sono aumentati fino a diventare elevati (≥2,26 mmol/l). Le variazioni dei livelli di trigliceridi a digiuno da borderline al basale (≥1,69 - <2,26 mmol/l) a elevati (≥2,26 mmol/l) sono state molto comuni.

[6] Negli studi clinici, l'incidenza di parkinsonismo e distonia nei pazienti trattati con olanzapina era numericamente superiore, ma non differiva in modo statisticamente significativo dal placebo. I pazienti trattati con olanzapina presentavano un'incidenza inferiore di parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto a quelli trattati con dosi titolate 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 l'olanzapina determini una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

[7] Con la brusca interruzione dell'olanzapina sono stati segnalati sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea e vomito.

[8]In studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno oltrepassato il limite superiore dell'intervallo normale in circa il 30% dei pazienti trattati con olanzapina che presentavano valori normali di prolattina al basale. Nella maggior parte di questi pazienti gli aumenti sono stati generalmente lievi, e sono rimasti 2 volte al di sotto del limite superiore dell'intervallo normale.
[9] Evento avverso identificato in studi clinici nel Database Integrato per olanzapina
[10] Stabilito in base a valori misurati in studi clinici nel Database Integrato per olanzapina.
[11] Evento avverso identificato nei rapporti spontanei post-marketing e con frequenza determinata usando il Database Integrato per olanzapina
[12] Evento avverso identificato nei rapporti spontanei post-marketing e con frequenza stimata al limite superiore al 95% dell'intervallo di confidenza usando il Database Integrato per olanzapina

Esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane)
La percentuale di pazienti che manifestava effetti avversi, clinicamente significativi, di aumento di peso, del glucosio, del colesterolo totale/LDL/HDL o dei trigliceridi aumentava col tempo. Nei pazienti adulti che hanno completato 9-12 mesi di terapia, la velocità di aumento della glicemia media è rallentata dopo circa 6 mesi.

Altre informazioni su popolazioni speciali di pazienti
In studi clinici su pazienti anziani con demenza, il trattamento con olanzapina è stato associato a una maggiore incidenza di decessi e reazioni avverse cerebrovascolari rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.4). In questo gruppo di pazienti effetti indesiderati molto comuni associati all'uso di olanzapina sono stati i disturbi della deambulazione e le 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 segnalate molto comunemente e con maggior frequenza che con placebo.

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, la terapia combinata con valproato e olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1%; gli elevati livelli plasmatici di valproato potrebbero essere un potenziale fattore contribuente. L'olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo a un'aumentata incidenza (≥10%) di tremore, secchezza delle fauci, aumento dell'appetito e aumento di peso. Comunemente è stato segnalato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o sodio valproato/acido valproico, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento ≥7% del peso corporeo iniziale 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 a un aumento ≥7% del peso corporeo iniziale nel 39,9% dei pazienti.

Popolazione pediatrica
L'olanzapina non è indicata nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto di 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La seguente tabella riassume le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei pazienti adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) rispetto ai pazienti adulti o le reazioni avverse segnalate esclusivamente durante studi clinici a breve termine condotti su pazienti adolescenti. Un aumento di peso clinicamente significativo (≥7%) sembra verificarsi più frequentemente nella popolazione adolescente rispetto agli adulti per esposizioni simili. 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.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di serietà. Classificazione della frequenza: Molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, 1< 10).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione *Molto comune:* aumento di peso[13], livelli elevati di trigliceridi[14], aumento dell'appetito. *Comune*: livelli elevati di colesterolo[15]
Patologie del sistema nervoso *Molto comune:* sedazione (tra cui: ipersonnia, letargia, sonnolenza).
Patologie gastrointestinali *Comune:* secchezza delle fauci
Patologie epatobiliari *Molto comune:* livelli elevati di aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
Esami diagnostici *Molto comune:* diminuzione della bilirubina totale, aumento di GGT, livelli plasmatici elevati di prolattina[16].

[13]Dopo un trattamento a breve termine (durata media di 22 giorni), un aumento del peso corporeo (kg) ≥ 7 % rispetto al basale è stato molto comune (40,6 %), un aumento del peso corporeo ≥ 15 % rispetto al basale è stato comune (7,1 %) e un aumento del peso corporeo ≥ 25 % rispetto al basale è stato comune (2,5 %). Con un'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane), il peso corporeo rispetto al basale era aumentato di un valore ≥ 7 % nell'89,4 % dei pazienti, di un valore ≥ 15 % nel 55,3 % dei pazienti e di un valore ≥ 25 % nel 29,1 % dei pazienti.

[14] Osservato per livelli normali a digiuno al basale (<1,016 mmol/l) che sono aumentati fino a diventare elevati (≥1,467 mmol/l) e variazioni dei trigliceridi a digiuno da borderline al basale (≥ 1,016 mmol/l - <1,467 mmol/l) a elevati (≥1,467 mmol/l).

[15] Variazioni dei livelli di colesterolo totale a digiuno da normale al basale (<4,39 mmol/l) a elevati (≥5,17 mmol/l) sono stati osservati comunemente. Le variazioni dei livelli di colesterolo totale a digiuno da borderline al basale (≥4,39 - <5,17 mmol/l) a elevati (≥5,17 mmol/l) sono state molto comuni.

[16] Livelli plasmatici elevati di prolattina sono stati riporati nel 47,4% dei pazienti adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 conseguenze del sovradosaggio clinicamente significative dal punto di vista medico comprendono delirio, convulsioni, coma, possibile sindrome maligna da neurolettici, depressione respiratoria, aspirazione, ipertensione o ipotensione, aritmie cardiache (<2% dei casi di sovradosaggio) e arresto cardiorespiratorio. Esiti fatali sono stati segnalati per sovradosaggi acuti con dosi non più alte di 450 mg, ma è stata segnalata anche sopravvivenza dopo sovradosaggio di circa 2 g di olanzapina per via orale.

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

In base al quadro clinico deve essere effettuato un trattamento sintomatico e un monitoraggio delle funzioni vitali, comprendenti il trattamento dell'ipotensione e del collasso circolatorio e il mantenimento della funzione respiratoria. Non usare adrenalina, dopamina o altri simpaticomimetici con attività beta- agonista perché la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo. È necessario monitorare l'attività cardiovascolare per individuare 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: *psicolettici,* diazepine, ossazepine, tiazepine *e oxepine,*
codice ATC:N05A H03.
Effetti farmacodinamici
L'olanzapina è un antipsicotico, antimaniacale e stabilizzatore dell'umore dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi preclinici, l'olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (K_i < 100 nM) per i recettori della serotonina $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; per i recettori colinergici di tipo muscarinico M_1-M_5; per quelli adrenergici α_l e istaminici H_1. Studi comportamentali negli animali con l'olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico , dopaminergico e colinergico, il che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. L'olanzapina ha dimostrato *in vitro* una maggiore affinità per i recettori serotoninergici $5HT_2$ rispetto a quelli dopaminergici D_2 e in vivo una maggiore attività dei recettori $5HT_2$ che D_2. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che l'olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. L'olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosi inferiori a quelle capaci di indurre catalessia (un effetto indicativo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri antipsicotici, l'olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".
In uno studio PET (tomografia a emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), l'olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2. Inoltre, uno studio con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) condotto su pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono all'olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici e al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.
Efficacia clinica
In studi clinici controllati, 2 su 2 con placebo e 2 su 3 con un controllo attivo condotti su oltre 2900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, l'olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare i sintomi sia positivi che negativi.
In uno studio comparativo internazionale in doppio cieco sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p = 0,001$) ottenuto con l'olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con l'aloperidolo (-3,1).
In pazienti con un episodio maniacale o misto del disturbo bipolare, l'olanzapina ha dimostrato un'efficacia superiore sia al placebo che al valproato sodico/acido valproico nel ridurre i sintomi maniacali per oltre 3 settimane. L'olanzapina ha dimostrato anche risultati di efficacia comparabili all'aloperidolo in termini di rapporto dei pazienti che hanno conseguito una remissione sintomatica della mania e della depressione dopo 6 e 12 settimane. In uno studio di terapia di associazione su pazienti trattati con litio o valproato per un minimo di 2 settimane, l'aggiunta di 10 mg di olanzapina (terapia di associazione con litio o valproato) è stata superiore nel determinare una riduzione dei sintomi di 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 maniacale che avevano conseguito la remissione con olanzapina e che poi erano stati randomizzati a olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo all'endpoint primario di nuovo episodio bipolare. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di prevenzione dell'insorgenza sia di nuovo episodio maniacale che di nuovo episodio depressivo.
In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniacale che avevano conseguito la remissione con una terapia combinata di olanzapina e litio e che erano stati successivamente randomizzati a 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 maniacale o misto stabilizzati con una terapia di associazione di olanzapina con 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 diagnostici.

Popolazione pediatrica
Dati controllati di efficacia negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) sono limitati a studi a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

tipo I (3 settimane), che hanno coinvolto meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata usata con dosaggio flessibile, partendo con 2,5 mg/die ed aumentando fino a 20 mg/giorno. Durante il trattamento con olanzapina, gli adolescenti erano aumentati di peso significativamente di più rispetto agli adulti. L'entità delle variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno, colesterolo LDL, trigliceridi e dei livelli di prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) era stata maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Non ci sono dati controllati sul mantenimento dell'effetto e sono limitati i dati sulla sicurezza nel lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'informazione sulla sicurezza nel lungo termine è essenzialmente limitata a dati in aperto, non controllati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La compressa orodispersibile di olanzapina è bioequivalente alle compresse convenzionali di olanzapina, con una velocità e un grado di assorbimento simili. Le compresse orodispersibili di olanzapina possono essere usate come alternativa alle compresse convenzionali di olanzapina

L'olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni plasmatiche massime entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di alimenti. La biodisponibilità orale assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

L'olanzapina viene metabolizzata nel fegato attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glucuronide, che non supera 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 inferiore *in vivo* rispetto all'olanzapina negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata. Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione dell'olanzapina in volontari sani variava in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 rispetto a 18,2 l/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri farmacocinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosi giornaliere da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di eventi avversi.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 rispetto a 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 rispetto a 27,3 l/ora). Ciononostante l'olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza nelle femmine (n = 467) e nei maschi (n = 869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina < 10 ml/min), non si è riscontrata una differenza significativa dell'emivita media (37,7 rispetto a 32,4 ore) e della clearance (21,2 rispetto a 25,0 l/ora) rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, 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 lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta prolungata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 l/ora), analogamente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 l/ora).

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

La clearance plasmatica dell'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 dell'olanzapina è minima in confronto alla variabilità generale individuale.

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 circa 1000 ng/ml, l'olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche. L'olanzapina si lega principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

Popolazione pediatrica
Adolescenti (età tra 13 e 17 anni): la farmacocinetica dell'olanzapina è simile tra adolescenti e adulti. In studi clinici, l'esposizione media all'olanzapina risultava di circa il 27% superiore negli adolescenti. Le differenze demografiche tra gli adolescenti e gli adulti comprendono un peso corporeo medio inferiore e un'incidenza minore di fumatori. Questi fattori potrebbero contribuire all'esposizione media superiore osservata negli adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)
Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze a elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento di peso. La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 mg/kg e 175 mg/kg. 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, respirazione difficoltosa, miosi e anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosi più alte, a uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute
In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino a 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. Ad alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili coerenti con un aumento della prolattina nei ratti sono stati una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie e alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica: sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata e aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; tuttavia, non è stato ritrovato nessun segno di citotossicità midollare. In alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno si sono sviluppate neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibili (l'esposizione totale all'olanzapina [area sotto la curva] è da 12 a 15 volte maggiore di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg). Nei cani citopenici non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tossicità riproduttiva
L'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) e 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.

Mutagenicità
L'olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare 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*.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato
L-Metionina
Silice colloidale anidra
Idrossipropilcellulosa (basso sostituita)
Crospovidone (Tipo B)
Aspartame
Cellulosa microcristallina
Gomma di Guar
Magnesio carbonato pesante
Aroma all'arancia

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister (in oPA-Al-PVC/Al) con apertura a pressione
Blister (carta -PETP-Al/Al) con apertura a strappo

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Confezioni:
Blister con apertura a pressione*:* 28 compresse orodispersibili.
Blister con apertura a strappo: 28 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F.
S.p.A., Viale Amelia 70,
00181 Roma
(Italia)

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

AIC n. 041226010 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 28 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc/Al
AIC n. 041226022 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 28 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc/Al
AIC n. 041226034 - "15 Mg Compresse Orodispersibili" 28 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc/Al
AIC n. 041226046 - "20 Mg Compresse Orodispersibili" 28 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc/Al
AIC n. 041226059 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 28 Compresse In Blister Carta-Petp-Al/Al
AIC n. 041226061 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 28 Compresse In Blister Carta-Petp-Al/Al
AIC n. 041226073 - "15 Mg Compresse Orodispersibili" 28 Compresse In Blister Carta-Petp-Al/Al
AIC n. 041226085 - "20 Mg Compresse Orodispersibili" 28 Compresse In Blister Carta-Petp-Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).