

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANZAPINA ACRAF 2,5 mg compresse rivestite con film
OLANZAPINA ACRAF 5 mg compresse rivestite con film
OLANZAPINA ACRAF 7,5 mg compresse rivestite con film
OLANZAPINA ACRAF 10 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg di olanzapina.

Eccipienti con effetti noti

Una compressa rivestita con film da 2,5 mg contiene 58,3 mg di lattosio anidro e 0,064 mg di lecitina di soia (E322).

Una compressa rivestita con film da 5 mg contiene 116,6 mg di lattosio anidro e 0,128 mg di lecitina di soia (E322).

Una compressa rivestita con film da 7,5 mg contiene 174,9 mg di lattosio anidro e 0,192 mg di lecitina di soia (E322).

Una compressa rivestita con film da 10 mg contiene 233,2 mg di lattosio anidro e 0,256 mg di lecitina di soia (E322).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film da 2,5 mg:
compressa rivestita con film di forma rotonda, biconvessa, di colore bianco, di diametro pari a 6 mm, con una "O" impressa su un lato.

Compressa rivestita con film da 5 mg:
compressa rivestita con film di forma rotonda, biconvessa, di colore bianco, di diametro pari a 8 mm, con una "O1" impressa su un lato.

Compressa rivestita con film da 7,5 mg:
compressa rivestita con film di forma rotonda, biconvessa, di colore bianco, di diametro pari a 9 mm, con una "O2" impressa su un lato.

Compressa rivestita con film da 10 mg:
compressa rivestita con film di forma rotonda, biconvessa, di colore bianco, di diametro pari a 10 mm, con una "O3" impressa su un lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato una iniziale risposta al trattamento, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di produrre un costante miglioramento clinico.

Olanzapina è indicata per il trattamento dell'episodio maniacale di grado da moderato a severo.

I pazienti con episodio maniacale nei quali olanzapina ha prodotto una risposta al trattamento, se affetti da disturbo bipolare, possono essere trattati con olanzapina per la prevenzione della recidiva (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Schizofrenia: la dose iniziale raccomandata di olanzapina è 10 mg al giorno.

Episodio maniacale: la dose iniziale è 15 mg, da somministrarsi in dose singola giornaliera in monoterapia, o 10 mg al giorno nell'ambito di una terapia combinata (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione della recidiva nel disturbo bipolare: la dose iniziale raccomandata è 10 mg al giorno. Nei pazienti che hanno ricevuto olanzapina per il trattamento degli episodi maniacali, la terapia per la prevenzione della recidiva della malattia deve essere proseguita al medesimo dosaggio. Se si verifica un nuovo episodio maniacale, depressivo o misto, il trattamento con olanzapina deve essere continuato (ottimizzando la dose in base alle necessità), con una terapia addizionale mirata al trattamento dei sintomi dell'umore, in base alla valutazione clinica del caso.

Durante il trattamento della schizofrenia, dell'episodio maniacale e nella prevenzione della recidiva nel disturbo bipolare, la dose giornaliera deve essere successivamente corretta in base alla situazione clinica del paziente, all'interno di un intervallo di 5-20 mg al giorno. L'incremento a dosi superiori rispetto a quelle inizialmente raccomandate è consigliato solo in seguito ad una adeguata rivalutazione clinica del paziente, e deve generalmente essere effettuato con intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Per i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, non è in genere necessario adottare una dose iniziale più bassa (5 mg/die), ma questa deve essere presa in considerazione quando richiesto dalle condizioni cliniche del paziente (vedere anche paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

Per questi pazienti si deve prendere in considerazione una dose iniziale più bassa (5 mg). Nei casi di insufficienza epatica di entità moderata (cirrosi, classe A o B della classificazione Child-Pugh), la dose iniziale deve essere pari a 5 mg ed eventuali incrementi devono essere effettuati con cautela.

Fumatori

Nei fumatori, rispetto ai non fumatori, non è generalmente necessario apportare variazioni alla dose iniziale né all'intervallo di dosaggio. Il metabolismo di olanzapina può essere incrementato dal fumo. Si raccomanda un monitoraggio clinico e, se necessario, può essere preso in considerazione un aumento del dosaggio di olanzapina (vedere paragrafo 4.5).

In presenza di più fattori che possono indurre un rallentamento del metabolismo (sesso femminile, età geriatrica, non fumatore), è necessario considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. In questo gruppo di pazienti, l'incremento di dose, se indicato, deve essere effettuato in modo conservativo (vedere i paragrafi 4.5 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di olanzapina non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sua sicurezza ed efficacia. Negli studi a breve termine condotti su pazienti adolescenti sono stati riportati un maggiore aumento del peso e maggiori alterazioni lipidiche e della prolattina rispetto agli studi condotti sui pazienti adulti (vedere i paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Olanzapina può essere somministrata indipendentemente dai pasti in quanto il suo assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si sospende il trattamento con olanzapina, è necessario prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

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 d'impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento delle condizioni cliniche 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

Olanzapina non è raccomandata nei pazienti con psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza a causa di un aumento della mortalità e del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. In studi clinici controllati verso placebo (di durata 6-12 settimane) in pazienti anziani (età media 78 anni) con psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza, nei pazienti trattati con olanzapina è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di decessi di 2 volte superiore rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,5% e 1,5%). L'incidenza più alta 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 ad un aumento della mortalità comprendono età superiore ai 65 anni, disfagia, sedazione, malnutrizione e disidratazione, malattie polmonari (ad esempio polmonite, *ab ingestis* o non *ab ingestis*) o uso concomitante di benzodiazepine. Tuttavia, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto a quelli trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

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

Malattia di Parkinson

Nei pazienti con malattia di Parkinson, olanzapina non è raccomandata per il trattamento della psicosi associata all'uso degli agonisti della dopamina. In studi clinici, nei quali olanzapina non si è rivelata più efficace del placebo nel trattamento dei sintomi psicotici, il peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e le allucinazioni sono stati riferiti più comunemente e più frequentemente con olanzapina che con placebo (vedere paragrafo 4.8). In questi studi, i pazienti dovevano essere inizialmente in trattamento stabile con la più bassa dose efficace di un medicinale anti-Parkinson (agonisti della dopamina), e dovevano mantenere sia la dose che il medicinale anti-Parkinson costanti per tutta la durata dello studio. Olanzapina è stata somministrata con una dose iniziale di 2,5 mg/die, e gradualmente aumentata fino a un massimo di 15 mg/die, in base al giudizio dello sperimentatore.

Sindrome maligna da neurolettici (SMN)

La SMN è una condizione potenzialmente fatale associata ai medicinali antipsicotici. Anche con l'impiego di olanzapina sono stati segnalati rari casi riportati come SMN. Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenze di instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione arteriosa, tachicardia, diaforesi e aritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere innalzamento della creatinfosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche di SMN, l'assunzione di tutti i medicinali antipsicotici, inclusa olanzapina, deve essere interrotta.

Iperglicemia e diabete

Non comunemente sono stati segnalati iperglicemia e/o sviluppo o aggravamento del diabete, occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, in qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, un precedente aumento della massa corporea ha potuto costituire un fattore predisponente. In accordo con le linee guida in uso per gli antipsicotici, si suggerisce un monitoraggio clinico appropriato, ad esempio la misurazione della glicemia al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e quindi con cadenza annuale. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, compreso OLANZAPINA ACRAF compresse rivestite con film, devono essere controllati per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza). I pazienti con diabete mellito o fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per verificare un eventuale 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

Nell'ambito di studi clinici controllati verso 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, in particolare nei pazienti dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi lipidici. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, compreso OLANZAPINA ACRAF compresse rivestite con film, devono essere monitorati regolarmente per i valori lipidici, in accordo con le linee guida in uso per gli antipsicotici, ad esempio al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e successivamente ogni 5 anni.

Attività anticolinergica

Sebbene olanzapina abbia dimostrato attività anticolinergica *in vitro*, l'esperienza derivante dagli studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, considerata la limitata esperienza clinica con olanzapina nei pazienti affetti da malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Funzionalità epatica

Comunemente sono stati osservati aumenti transitori e asintomatici delle aminotransferasi epatiche, dell'ALT e dell'AST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Nei pazienti con ALT e/o AST elevati, in pazienti con segni e sintomi di compromissione della funzionalità epatica, in pazienti con preesistenti condizioni associate a una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con medicinali potenzialmente epatotossici, si consiglia cautela e controlli periodici. In caso di diagnosi di epatite (incluso il danno epatocellulare, colestatico o misto), il trattamento con olanzapina deve essere sospeso.

Neutropenia

Si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono medicinali noti per causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielopepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielopepressione dovuta a una malattia concomitante, nei pazienti sottoposti a radioterapia o a chemioterapia e nei pazienti con condizioni di ipereosinofilia o sindrome mieloproliferativa. La neutropenia è stata segnalata frequentemente con l'uso concomitante di olanzapina e valproato (vedere paragrafo 4.8).

Interruzione del trattamento

In caso di brusca interruzione del trattamento con olanzapina, sono stati segnalati raramente ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremori, ansia, nausea o vomito.

Intervallo QT

Nei pazienti trattati con olanzapina in studi clinici, i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QTc (intervallo QT corretto secondo Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisecondi [msec] in qualsiasi momento dopo il basale, in pazienti con valore basale di QTcF < 500 msec) sono risultati non comuni (0,1%-1%), senza differenze rilevanti negli associati eventi cardiaci rispetto al placebo. Tuttavia si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme a medicinali noti per determinare un prolungamento dell'intervallo QTc, specie nei soggetti anziani, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia.

Tromboembolismo

Non comunemente ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$) è stata segnalata una associazione temporale tra il trattamento con olanzapina e il tromboembolismo venoso. Non è stata stabilita una relazione causale tra il verificarsi del tromboembolismo venoso e il trattamento con olanzapina. Tuttavia, dal momento che i pazienti con schizofrenia si presentano spesso con fattori di rischio acquisiti per il tromboembolismo venoso (VTE), devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio del VTE, come ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti, e adottate misure preventive.

Attività generale sul sistema nervoso centrale (SNC)

A causa degli effetti primari di olanzapina sul SNC, si raccomanda cautela quando il medicinale viene assunto contemporaneamente ad alcol e altri medicinali ad azione centrale. Dal momento che olanzapina dimostra di possedere *in vitro* un'attività dopamino-antagonista, questo medicinale può antagonizzare gli effetti degli 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. Nei pazienti trattati con olanzapina, la comparsa di crisi epilettiche è stata riscontrata non comunemente. Nella maggioranza di questi casi, erano stati segnalati fattori di rischio o anamnesi di convulsioni.

Discinesia tardiva

Negli studi di confronto, con durata pari o inferiore a un anno, il trattamento con olanzapina è stato associato a un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie indotte dal trattamento. Tuttavia, il rischio di discinesia tardiva aumenta con l'esposizione a lungo termine. Pertanto, se un paziente in trattamento con olanzapina manifesta segni o sintomi di discinesia tardiva, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del medicinale. Dopo la sospensione del trattamento, la sintomatologia può temporaneamente peggiorare o anche ricomparire.

Ipotensione posturale

Negli studi clinici condotti con olanzapina in pazienti anziani, l'ipotensione posturale è stata riscontrata non frequentemente. Nei pazienti di età superiore a 65 anni, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione arteriosa.

Morte cardiaca improvvisa

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di morte cardiaca improvvisa in pazienti trattati con olanzapina. In uno studio retrospettivo osservazionale di coorte, nei pazienti trattati con olanzapina il rischio di presunta morte cardiaca improvvisa è stato circa due volte quello riscontrato nei pazienti non in trattamento con antipsicotici. Nello studio, il rischio correlato a olanzapina è risultato paragonabile a quello valutato in un'analisi cumulativa sugli antipsicotici atipici.

Popolazione pediatrica

L'uso di olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti. Studi effettuati su pazienti di età compresa fra 13 e 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, inclusi aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici e aumento dei livelli di prolattina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Lattosio

OLANZAPINA ACRAF compresse rivestite con film contiene lattosio. Pertanto, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficienza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lecitina di soia

Questo medicinale non deve essere utilizzato da pazienti ipersensibili alle arachidi o alla soia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Potenziali interazioni che influenzano gli effetti di olanzapina

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

Induzione del CYP1A2

Il metabolismo di olanzapina può essere incrementato dal fumo e dalla carbamazepina, che possono provocare una riduzione delle concentrazioni di olanzapina. È stato osservato solo un incremento da lieve a moderato nella clearance di olanzapina. Le conseguenze cliniche 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 del CYP1A2, inibisce in maniera significativa il metabolismo di olanzapina. In seguito a somministrazione di fluvoxamina, l'incremento medio della C_{max} di olanzapina è stato del 54% in donne non fumatrici e del 77% in uomini fumatori, con un incremento medio dell'AUC di olanzapina del 52% e del 108%, rispettivamente. Nei pazienti che assumono fluvoxamina o qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, si deve considerare la possibilità di iniziare il trattamento con dosi più basse di olanzapina. Se si inizia un trattamento con un inibitore del CYP1A2, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di olanzapina.

Riduzione della biodisponibilità

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

Fluoxetina (un inibitore del CYP2D6), dosi singole di un antiacido (alluminio, magnesio) o cimetidina non hanno dimostrato di influenzare in maniera significativa la farmacocinetica di olanzapina.

Potenziali interazioni di olanzapina con altri medicinali

Olanzapina potrebbe opporsi agli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In vitro olanzapina non inibisce i principali isoenzimi del CYP450 (ad esempio 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Pertanto, non è attesa alcuna particolare interazione, come verificato con gli studi *in vivo* nel corso dei quali non è stata riscontrata alcuna inibizione del metabolismo dei seguenti principi attivi: antidepressivo triciclico (che rappresenta in prevalenza la via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofillina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

Il monitoraggio terapeutico dei livelli plasmatici di valproato non ha indicato alcuna necessità di un aggiustamento della dose di valproato in seguito alla contemporanea somministrazione di olanzapina.

Attività generale sul sistema nervoso centrale (SNC)

Deve essere usata cautela nei pazienti che consumano alcol o che ricevono medicinali che possono causare depressione del sistema nervoso centrale.

Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson e demenza, non è raccomandato l'uso contemporaneo di olanzapina e medicinali anti-parkinsoniani (vedere paragrafo 4.4).

Intervallo QTc

Si deve usare cautela se olanzapina viene somministrata in concomitanza con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc (vedere il paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. Le pazienti devono essere informate di avvisare il proprio medico in caso inizino o intendano iniziare una gravidanza nel corso del trattamento con olanzapina.

Tuttavia, dal momento che l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza soltanto qualora i potenziali benefici giustificano il potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa olanzapina) nel terzo trimestre di gravidanza, in seguito al parto sono a rischio di reazioni avverse, quali sintomi extrapiramidali e/o sindrome da astinenza che possono variare per gravità e durata. Sono stati riportati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, turbe respiratorie o disturbi della nutrizione. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento

In uno studio condotto su donne sane trattate con olanzapina durante il periodo dell'allattamento al seno, il prodotto è stato riscontrato nel latte materno. Allo stato stazionario, l'esposizione media del lattante (in mg/kg) è stata stimata essere pari all'1,8% della dose materna di olanzapina (in mg/kg). Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno durante la terapia con olanzapina.

Fertilità

Gli effetti sulla fertilità non sono noti (vedere paragrafo 5.3 per le informazioni precliniche).

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

Non sono stati effettuati studi in merito agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza e capogiri, è necessario raccomandare ai pazienti di prestare molta attenzione nell'utilizzo di macchinari, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Adulti

Nel corso degli studi clinici, le reazioni avverse associate all'uso di olanzapina riportate più di frequente (osservate in $\geq 1\%$ dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumento dei livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiri, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori e asintomatici delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento, ipertensione, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, livelli elevati di gammaglutamiltrasferasi, livelli elevati di acido urico, livelli elevati di creatinfosfochinasi ed edema.

Tabella delle reazioni avverse

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 ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Disturbi del sistema immunitario				
		Ipersensibilità ¹¹		
Disturbi del metabolismo				
Aumento di peso ¹	Livelli di colesterolo elevati ^{2,3} Livelli di glucosio elevati ⁴ Livelli dei trigliceridi elevati ^{2,5} Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete, occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, incluso qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	Ipotermia ¹²	
Patologie del sistema nervoso				
Sonnolenza	Capogiro Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsioni nella maggior parte dei casi in pazienti con una storia di convulsioni o con fattori di rischio per le convulsioni ¹¹ Distonia (inclusa crisi oculogira) ¹¹ Discinesia tardiva ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria Sindrome delle	Sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4) ¹² Sintomi da sospensione ^{7, 12}	

		gambe senza riposo		
Patologie cardiache				
		Bradycardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia ventricolare /fibrillazione, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	
Patologie vascolari				
Ipotensione ortostatica ¹⁰		Tromboembolismo o (includere embolia polmonare e trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
		Epistassi ⁹		
Patologie gastrointestinali				
	Lievi e transitori effetti anticolinergici, incluse costipazione e bocca secca	Distensione addominale ⁹	Pancreatite ¹¹	
Patologie epatobiliari				
	Aumenti transitori e asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), specie		Epatite (incluso danno epatico epatocellulare, colestatico o misto) ¹¹	

	nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Eruzioni e cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
	Artralgi ⁹		Rabdomiolisi ¹¹	
Patologie renali e urinarie				
		Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria, esitazione urinaria ¹¹		
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				
				Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
	Disfunzione erettile negli uomini Diminuzione della libido	Amenorrea Ingrossamento della mammella Galattorrea nelle donne Ginecomastia/ingrossamento della mammella negli uomini	Priapismo ¹²	

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Astenia Affaticamento Edema Piressia ¹⁰			
Esami diagnostici				
Aumento dei livelli plasmatici di prolattina ⁸	Aumento della fosfatasi alcalina ¹⁰ Livelli elevati di creatinfosfochinasi ¹¹ Livelli elevati di gammaglutamiltrasferasi ¹⁰ Livelli elevati di acido urico ¹⁰	Aumento della bilirubina totale		

¹ Aumento di peso clinicamente significativo è stato osservato in tutte le categorie di Indice di massa corporea (IMC) presenti al basale. Dopo un trattamento a breve termine (durata media di 47 giorni), un aumento del peso corporeo $\geq 7\%$ rispetto al basale è risultato molto comune (22,2%), un aumento del peso corporeo $\geq 15\%$ rispetto al basale è risultato comune (4,2%) e un aumento del peso corporeo $\geq 25\%$ rispetto al basale è risultato non comune (0,8%). Con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane), un aumento del peso corporeo $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ rispetto al basale è risultato molto comune (rispettivamente 64,4%, 31,7% e 12,3%).

² Incrementi medi nei valori lipidici a digiuno (colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi) sono risultati maggiori nei pazienti che non mostravano evidenze di alterazioni lipidiche al basale.

³ 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 colesterolo totale a digiuno da borderline al basale ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) a elevati ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴ Osservato per valori normali a digiuno al basale ($< 5,56$ mmol/l) che diventavano elevati (≥ 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 (≥ 7 mmol/l).

⁵ 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 ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) a elevati ($\geq 2,26$ mmol/l).

⁶ In studi clinici, l'incidenza di parkinsonismo e distonia nei pazienti trattati con olanzapina è stata numericamente più alta, ma non statisticamente diversa rispetto al placebo. I pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi titolate di aloperidolo. In mancanza di informazioni dettagliate sull'anamnesi pregressa 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 a insorgenza tardiva.

⁷ Quando l'assunzione di olanzapina è stata interrotta bruscamente, sono stati riportati sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremori, ansia, nausea e vomito.

⁸ In studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno oltrepassato il limite superiore del range di normalità 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 due volte al di sotto del limite superiore del range di normalità.

⁹ Evento avverso identificato in studi clinici nel Database Integrato di olanzapina.

¹⁰ Stabilito in base a valori misurati in studi clinici nel Database Integrato di olanzapina.

¹¹ Evento avverso identificato nelle segnalazioni spontanee post-commercializzazione e con frequenza determinata usando il Database Integrato di olanzapina.

¹² Evento avverso identificato nelle segnalazioni spontanee post-commercializzazione e con frequenza stimata al limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% usando il Database Integrato di olanzapina.

Esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane)

La percentuale dei pazienti che hanno mostrato variazioni clinicamente significative nell'aumento di peso, del glucosio, del colesterolo totale/LDL/HDL o dei trigliceridi è aumentata col tempo. Nei pazienti adulti che hanno completato 9-12 mesi di terapia, la percentuale di aumento della glicemia media si è ridotta dopo circa 6 mesi.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

In studi clinici su pazienti anziani con demenza, il trattamento con olanzapina è stato associato ad una più alta incidenza di decessi e di reazioni avverse cerebrovascolari rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.4). In questo gruppo di pazienti, le reazioni avverse molto comuni associate all'uso di olanzapina sono state anomalie nella 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 stati riferiti molto comunemente e con maggiore frequenza rispetto al placebo.

In uno studio clinico su pazienti con mania bipolare, la terapia combinata di valproato e olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1%; gli elevati livelli plasmatici di valproato potrebbero essere un potenziale fattore contribuente.

Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo a un'aumentata incidenza ($\geq 10\%$) di tremore, secchezza delle fauci, aumento dell'appetito e aumento di peso. Comunemente è stato riportato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o divalproex, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento $\geq 7\%$ del peso corporeo rispetto 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 delle recidive è stato associato a un aumento $\geq 7\%$ del peso corporeo rispetto al basale nel 39,9% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

Olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Sebbene non siano stati effettuati studi clinici disegnati per comparare adolescenti e adulti, i dati ottenuti negli studi su soggetti adolescenti sono stati confrontati con quelli ottenuti negli studi sull'adulto.

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 identificate esclusivamente nell'ambito di 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 simili. L'entità dell'aumento di peso e la percentuale di pazienti adolescenti che presentavano un aumento di peso clinicamente significativo sono risultati maggiori con l'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane) che con 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 ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Molto comuni:</i> aumento di peso ¹³ , livelli di trigliceridi elevati ¹⁴ , aumento dell'appetito. <i>Comuni:</i> livelli di colesterolo elevati ¹⁵
Patologie del sistema nervoso <i>Molto comuni:</i> sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza).
Patologie gastrointestinali <i>Comuni:</i> bocca secca
Patologie epatobiliari <i>Molto comuni:</i> aumento delle aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
Esami diagnostici <i>Molto comuni:</i> riduzione della bilirubina totale, aumento della GGT, Livelli plasmatici di prolattina elevati ¹⁶ .

¹³ Dopo un trattamento a breve termine (durata mediana di 22 giorni), un aumento del peso corporeo (kg) $\geq 7\%$ rispetto al basale è stato molto comune (40,6%), un aumento del peso corporeo $\geq 15\%$ rispetto al basale è stato comune (7,1%) e un aumento del peso corporeo $\geq 25\%$ 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 $\geq 7\%$ nell'89,4% dei pazienti, di un valore $\geq 15\%$ nel 55,3% dei pazienti e di un valore $\geq 25\%$ nel 29,1% dei pazienti.

¹⁴ Osservato per valori normali a digiuno al basale ($< 1,016$ mmol/l) che diventavano elevati ($\geq 1,467$ mmol/l) e variazioni nei livelli dei trigliceridi a digiuno da borderline al basale ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) a elevati ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno da normali al basale ($< 4,39$ mmol/l) a elevati ($\geq 5,17$ mmol/l) sono state osservate comunemente. Variazioni dei livelli di colesterolo totale a digiuno da borderline al basale ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) a elevati ($\geq 5,17$ mmol/l) sono stati molto comuni.

¹⁶ Aumenti dei livelli plasmatici di prolattina sono stati riportati 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 www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

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

Altre sequele clinicamente significative del sovradosaggio 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. Sono stati riportati esiti fatali anche per sovradosaggi acuti di limitata entità (fino a 450 mg), ma è stata riportata anche sopravvivenza in seguito a un sovradosaggio acuto con circa 2 g di olanzapina per via orale.

Trattamento

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

Sulla base del quadro clinico, è necessario istituire un trattamento sintomatico e un monitoraggio della funzionalità degli organi vitali, compresi il trattamento dell'ipotensione e del collasso circolatorio e il supporto della funzione respiratoria. Non usare epinefrina, dopamina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista, poiché la stimolazione dei recettori beta potrebbe determinare un peggioramento dello stato ipotensivo. Per riconoscere eventuali aritmie sarà necessario monitorare l'attività cardiovascolare. Il monitoraggio del paziente e la stretta sorveglianza medica devono continuare fino alla guarigione.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, diazepine, ossazepine, tiazepine e oxepine: codice ATC: N05A H03.

Effetti farmacodinamici

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

Negli studi preclinici, olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (K_i ; < 100 nM) per i recettori della serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, per i recettori della dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, per i recettori colinergici di tipo muscarinico M₁-M₅ e per quelli adrenergici α_1 e istaminici H₁. Studi comportamentali sugli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico (5-HT), dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di legami recettoriali sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato una maggiore affinità *in vitro* per i recettori serotoninergici 5-HT₂ rispetto a quelli dopaminergici D₂ e una maggiore attività nei modelli *in vivo* per i recettori 5-HT₂ rispetto a quelli D₂. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (un test indicativo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessi (un risultato indicativo di effetti indesiderati di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

Nel corso di uno studio PET (tomografia a emissioni di positroni) condotto su volontari sani con una dose singola per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di occupazione dei recettori 5-HT_{2A} superiore a quello dei recettori dopaminergici D₂. Inoltre, uno studio SPECT (tomografia computerizzata a emissione di un singolo fotone) condotto su pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono a olanzapina mostrano un'occupazione dei recettori striatali D₂ inferiore a quella dei pazienti che rispondono ad altri antipsicotici e a risperidone e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono a clozapina.

Efficacia clinica

In 2 su 2 studi clinici controllati verso placebo ed in 2 su 3 controllati verso farmaco di confronto, condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici con sintomatologia positiva e negativa, olanzapina si è dimostrata superiore in modo statisticamente significativo nel migliorare sia i sintomi positivi sia quelli negativi.

In uno studio comparativo multinazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, disturbi schizoaffettivi e patologie correlate, effettuato su 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (valore basale medio 16,6 sulla scala di valutazione della depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi secondaria prospettica volta a determinare il tasso di variazione dell'umore tra basale ed endpoint ha

dimostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p=0,001$) a favore di olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

Nei pazienti affetti da episodi di mania o misti di disturbo bipolare, olanzapina ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo e valproato semisodico (divalproex) nel ridurre i sintomi maniacali per oltre 3 settimane. Olanzapina ha anche dimostrato risultati di efficacia comparabili ad aloperidolo in termini di percentuale di pazienti che hanno sperimentato una remissione sintomatica della mania e della depressione dopo 6 e 12 settimane. In uno studio di terapia combinata 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) ha determinato dopo 6 settimane una maggiore riduzione dei sintomi della mania rispetto alla monoterapia con litio o valproato.

In uno studio di 12 mesi sulla prevenzione della recidiva di episodi maniacali nei pazienti che avevano manifestato remissione con olanzapina e che erano stati poi randomizzati a olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo in relazione all'endpoint primario volto alla valutazione della recidiva di episodi bipolari. Olanzapina ha inoltre dimostrato un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di prevenzione della recidiva degli episodi maniacali e della depressione.

In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione della recidiva di episodi maniacali nei pazienti che avevano manifestato remissione con una terapia combinata di olanzapina e litio e che erano stati successivamente randomizzati con olanzapina o litio in monoterapia, olanzapina è risultata statisticamente non inferiore al litio in relazione all'endpoint primario volto alla valutazione della recidiva di episodi bipolari (olanzapina 30,0%, litio 38,3%; $p=0,055$).

In uno studio di 18 mesi su pazienti affetti da episodi maniacali o misti, stabilizzati con una terapia combinata a base di olanzapina e di uno stabilizzatore dell'umore (litio o valproato), la terapia a lungo termine con olanzapina in associazione a litio o valproato non è risultata superiore in modo statisticamente significativo alla monoterapia con litio o valproato nel ritardare la recidiva di episodi bipolari, definita sulla base di criteri sindromici (diagnostici).

Popolazione pediatrica

I dati controllati di efficacia negli adolescenti (età compresa tra 13 e 17 anni) si limitano a studi a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare di tipo I (3 settimane), che hanno coinvolto meno di 200 adolescenti.

Olanzapina è stata usata con un dosaggio flessibile, partendo con 2,5 e aumentando fino a 20 mg/die.

Durante il trattamento con olanzapina, gli adolescenti sono aumentati di peso in modo significativamente maggiore rispetto agli adulti. L'entità delle variazioni a digiuno di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) è stata maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti.

Non sono disponibili dati controllati sul mantenimento dell'effetto o sulla sicurezza a lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le informazioni sulla sicurezza nel lungo termine sono essenzialmente limitate a dati in aperto e non controllati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, olanzapina viene bene assorbita, raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità orale assoluta, relativa alla somministrazione endovenosa, non è stata determinata.

Distribuzione

A concentrazioni variabili tra 7 e 1.000 ng/ml, olanzapina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 93%, principalmente all'albumina e all' α_1 glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente 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-desmetil e 2-idrossimetil, i quali, negli studi su animali, hanno dimostrato un'attività farmacologica *in vivo* significativamente inferiore rispetto a olanzapina. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione terminale di olanzapina nei soggetti sani varia in funzione dell'età e del sesso.

Rispetto ai soggetti non anziani, l'emivita media di eliminazione nei volontari anziani sani (> 65 anni) aumenta (51,8 ore rispetto a 33,8 ore), mentre la clearance diminuisce (17,5 rispetto a 18,2 l/ora). La variabilità farmacocinetica osservata negli anziani è simile a quella riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato alcun particolare profilo di eventi avversi.

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

Danno renale

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

Fumatori

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

Nei soggetti non fumatori, rispetto ai fumatori (uomini e donne), l'emivita media di eliminazione risulta aumentata (38,6 rispetto a 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 rispetto a 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 età, sesso o fumo sulla clearance e sull'emivita di olanzapina è limitata in confronto all'intervallo di variabilità complessiva riscontrabile tra i singoli individui.

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

Popolazione pediatrica

Adolescenti (età compresa tra 13 e 17 anni): la farmacocinetica di olanzapina è simile tra adolescenti ed adulti. Negli studi clinici, l'esposizione media a olanzapina negli adolescenti è stata più elevata di circa il 27%. Le differenze demografiche tra gli adolescenti e gli adulti includono un peso corporeo medio inferiore e un minor numero di fumatori. Tali fattori probabilmente contribuiscono all'esposizione media superiore osservata negli adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (a 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 ponderale. La dose letale mediana osservata nei topi e nei ratti è stata rispettivamente di circa 210 mg/kg e 175 mg/kg. Nei cani sono state tollerate singole dosi orali fino a 100 mg/kg senza mortalità. Sono stati

osservati segni clinici quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi e anoressia. Nelle scimmie singole dosi orali fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, a dosaggi più alti, a uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità a dosaggi ripetuti

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 depressione del sistema nervoso centrale, effetti di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale è stata sviluppata tolleranza. A dosaggi elevati, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Tra gli effetti reversibili, compatibili con un aumento della prolattina nei ratti, sono stati osservati 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 di tutte le specie animali, compresa una riduzione dei leucociti circolanti, risultata essere dose-correlata nei topi e aspecifica nei ratti; tuttavia, non è stato riscontrato alcun segno di citotossicità midollare. In alcuni cani trattati con 8 o 10 mg/kg al giorno si sono sviluppate neutropenia, trombocitopenia e anemia reversibili (l'esposizione totale a olanzapina [AUC] è risultata da 12 a 15 volte più elevata di quella osservata in un uomo trattato con una dose da 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 estrali sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima per l'uomo) e i parametri relativi alla riproduzione sono risultati alterati nei ratti ai quali erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima per l'uomo). La prole di ratti trattati con olanzapina ha presentato ritardo nello sviluppo fetale e una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

In una serie completa di test standard, ivi compresi test di mutagenesi effettuati sia sui batteri sia sui tessuti di mammifero *in vivo* e *in vitro*, olanzapina non è risultata né mutagena né clastogenica.

Carcinogenesi

Sulla base dei risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede effetti carcinogeni.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco
Lecitina di soia (E322)
Gomma di xantano (E415)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse rivestite con film da 2,5 mg:
24 mesi.

Compresse rivestite con film da 5 mg, 7,5 mg e 10 mg:
36 mesi.

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 del contenitore

Blister (alluminio/alluminio).

Confezioni:

28 compresse rivestite con film.

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

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

2,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister Al/Al AIC n. 044709018

5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister Al/Al AIC n. 044709020

7,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister Al/Al AIC n. 044709032

10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister Al/Al AIC n. 044709044

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[Da completare in base alla nazione]>

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<[Da completare in base alla nazione]>