

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPADHERA 210 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
ZYPADHERA 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
ZYPADHERA 405 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZYPADHERA 210 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Ogni flaconcino contiene olanzapina pamoato monoidrato corrispondente a 210 mg di olanzapina.
Dopo ricostituzione ogni ml di sospensione contiene 150 mg di olanzapina.

ZYPADHERA 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Ogni flaconcino contiene olanzapina pamoato monoidrato corrispondente a 300 mg di olanzapina.
Dopo ricostituzione ogni ml di sospensione contiene 150 mg di olanzapina.

ZYPADHERA 405 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Ogni flaconcino contiene olanzapina pamoato monoidrato corrispondente a 405 mg di olanzapina.
Dopo ricostituzione ogni ml di sospensione contiene 150 mg di olanzapina.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Polvere: solido di colore giallo

Solvente: soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di mantenimento dei pazienti adulti con schizofrenia sufficientemente stabilizzati durante un trattamento acuto con olanzapina orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg o 405 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato non deve essere confusa con olanzapina 10 mg polvere per soluzione iniettabile.

Posologia

I pazienti devono essere trattati inizialmente con olanzapina orale prima di somministrare ZYPADHERA, per stabilirne tollerabilità e risposta.

Per calcolare il corretto dosaggio alla prima somministrazione di ZYPADHERA si deve utilizzare per tutti i pazienti il seguente schema (Tabella 1).

Tabella 1 Schema di dosaggio raccomandato nel passaggio da olanzapina orale a ZYPADHERA

Dose target di olanzapina orale	Dose di partenza raccomandata per ZYPADHERA	Dose di mantenimento dopo 2 mesi di trattamento con ZYPADHERA
10 mg/die	210 mg/2 settimane o 405 mg/4 settimane	150 mg/2 settimane o 300 mg/4 settimane
15 mg/die	300 mg/2 settimane	210 mg/2 settimane o 405 mg/4 settimane
20 mg/die	300 mg/2 settimane	300 mg/2 settimane

Aggiustamento della dose

Durante i primi 1-2 mesi di trattamento i pazienti devono essere monitorati per l'eventuale insorgenza di segni di ricaduta. Nel corso del trattamento antipsicotico, il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente può richiedere da diversi giorni ad alcune settimane. In questo periodo di tempo i pazienti devono essere strettamente monitorati. Nel corso del trattamento il dosaggio può essere successivamente corretto in base alla condizione clinica del singolo paziente. Dopo la rivalutazione clinica il dosaggio può essere corretto in un range variabile da 150 mg a 300 mg ogni 2 settimane o da 300 mg a 405 mg ogni 4 settimane (Tabella 1).

Supplementazione

Negli studi clinici in doppio cieco non era consentita la supplementazione con olanzapina orale. Se la supplementazione con olanzapina orale è clinicamente indicata, la dose totale di olanzapina risultante dalla combinazione di entrambe le formulazioni non deve superare la corrispondente dose massima di olanzapina orale di 20 mg/die.

Passaggio ad altri medicinali antipsicotici

Non sono stati sistematicamente raccolti dati per osservare specificatamente nei pazienti le modalità di passaggio da ZYPADHERA ad altri medicinali antipsicotici. La lenta dissoluzione del sale di olanzapina pamoato determina un rilascio lento e continuo di olanzapina che si esaurisce all'incirca dopo 6-8 mesi dall'ultima iniezione. La supervisione da parte di un clinico, soprattutto durante i primi 2 mesi dopo la sospensione di ZYPADHERA, è opportuna quando si cambia ad un altro antipsicotico.

Popolazioni speciali

Anziani

ZYPADHERA non è stato sistematicamente studiato nei pazienti anziani (> 65 anni).

ZYPADHERA non è raccomandato per il trattamento nella popolazione anziana a meno che in tali pazienti sia stato stabilito un dosaggio efficace e ben tollerato di olanzapina orale.

Generalmente, non è indicato un dosaggio iniziale più basso (150 mg ogni 4 settimane), anche se deve essere preso in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando siano presenti altri fattori clinici che lo giustificano. ZYPADHERA non è raccomandato nei pazienti di età > 75 anni (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale e/o epatica

ZYPADHERA non deve essere usato, a meno che in tali pazienti sia stato stabilito un dosaggio efficace e ben tollerato di olanzapina orale. In questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (150 mg ogni 4 settimane). Nei casi di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 150 mg ogni 4 settimane ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Fumatori

Non è necessario apportare di routine variazioni alla dose iniziale ed al range di dosaggio nei fumatori rispetto ai non fumatori. Il metabolismo di olanzapina può essere indotto dal fumo. Si raccomanda un monitoraggio clinico e, se necessario, può essere preso in considerazione un aumento della dose di olanzapina (vedere paragrafo 4.5).

Quando è presente più di un fattore in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose. L'aumento della dose, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ZYPADHERA nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti ai paragrafi 4.8 e 5.1 ma nessuna raccomandazione sulla posologia può essere fatta.

Modo di somministrazione

SOLO PER USO INTRAMUSCOLARE. NON SOMMINISTRARE PER VIA ENDOVENOSA O SOTTOCUTANEA (vedere paragrafo 4.4).

ZYPADHERA deve essere somministrato solo mediante iniezione intramuscolare profonda in regione glutea da operatori sanitari istruiti sull'appropriata tecnica di iniezione ed in strutture dove l'osservazione dopo l'iniezione e l'accesso ad appropriate cure mediche in caso di sovradosaggio possano essere assicurati.

Dopo ogni iniezione, i pazienti devono essere tenuti in osservazione nella struttura sanitaria da parte di personale qualificato per almeno 3 ore per verificare la possibile comparsa di segni e sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina. Immediatamente prima di lasciare la struttura sanitaria, è opportuno assicurarsi che il paziente sia vigile, orientato, e privo di qualsiasi segno o sintomo di sovradosaggio. Nel caso ci sia il sospetto di un sovradosaggio, il monitoraggio e una stretta supervisione medica devono continuare fino a quando l'esame indica la completa risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.4). Il periodo di osservazione di 3 ore deve essere esteso in misura clinicamente appropriata per quei pazienti che presentano segni o sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina.

Per le Istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 6.6.

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

Deve essere fatta particolare attenzione nell'effettuare correttamente l'iniezione per evitare l'involontaria iniezione intravascolare o sottocutanea (vedere paragrafo 6.6).

Uso in pazienti che sono in stato di agitazione acuta o in uno stato psicotico grave

ZYPADHERA non deve essere utilizzato per trattare pazienti con schizofrenia che si trovano in uno stato di agitazione acuta o in uno stato psicotico grave tale per cui sia richiesto un immediato controllo dei sintomi.

Sindrome successiva all'iniezione

Nel corso di studi clinici pre-marketing, successivamente all'iniezione di ZYPADHERA si sono verificate nei pazienti reazioni che si sono manifestate con segni e sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina. Tali reazioni si sono verificate in una percentuale <0,1 % delle iniezioni e in circa il 2 % dei pazienti. La maggior parte di questi pazienti hanno sviluppato sintomi di sedazione (variabili dalla leggera sedazione al coma) e/o *delirium* (includendo confusione mentale, disorientamento, agitazione, ansia ed altri sintomi di compromissione della sfera cognitiva). Altri sintomi osservati includevano sintomi extrapiramidali, disartria, atassia, comportamento aggressivo, capogiro, debolezza, ipertensione e convulsione. Nella maggior parte dei casi, i segni ed i sintomi

iniziali correlati a questa reazione si manifestavano entro 1 ora dopo l'iniezione ed in tutti i casi si è verificata una risoluzione completa dei sintomi entro 24-72 ore dopo l'iniezione. Le reazioni si sono verificate raramente (< 1 su 1.000 iniezioni) tra 1 e 3 ore, e molto raramente (< 1 su 10.000 iniezioni) dopo 3 ore. I pazienti devono essere informati di questo rischio potenziale e della necessità di essere tenuti in osservazione per 3 ore in una struttura sanitaria ogni volta che viene somministrato ZYPADHERA. Dal momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ZYPADHERA, le segnalazioni della sindrome successiva all'iniezione nel periodo post-marketing sono generalmente in linea con l'esperienza osservata durante gli studi clinici.

Dopo ogni iniezione, i pazienti devono essere tenuti in osservazione nella struttura sanitaria da parte di personale qualificato per almeno 3 ore per verificare la possibile comparsa di segni e sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina.

Immediatamente prima di lasciare la struttura sanitaria, è opportuno assicurarsi che il paziente sia vigile, orientato, e privo di qualsiasi segno o sintomo di sovradosaggio. Nel caso ci sia il sospetto di un sovradosaggio, il monitoraggio e una stretta supervisione medica devono continuare fino alla completa risoluzione dei sintomi. Il periodo di osservazione di 3 ore deve essere esteso in misura clinicamente appropriata per quei pazienti che presentano segni o sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina.

Per il resto della giornata dopo l'iniezione, i pazienti devono essere avvisati di stare attenti alla possibile insorgenza di segni e sintomi da sovradosaggio, secondari a reazioni avverse successive all'iniezione, di essere in grado di ottenere assistenza se necessario, e non devono guidare od usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Se è necessario l'uso di benzodiazepine per via parenterale per la gestione delle reazioni avverse dopo l'iniezione, si raccomanda un'attenta valutazione della situazione clinica per quanto concerne l'eccessiva sedazione e la depressione cardiorespiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Eventi avversi correlati al sito di iniezione

La reazione avversa più comunemente riportata correlata al sito di iniezione è stata il dolore. La maggior parte di queste reazioni è stata di gravità da "lieve" a "moderata". Nell'eventualità che si verifichi una reazione avversa correlata al sito di iniezione, devono essere adottate misure adeguate per la gestione della stessa (vedere paragrafo 4.8).

Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza

L'uso di olanzapina non è raccomandato in pazienti con psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza a causa di un aumento della mortalità e del rischio di un accidente cerebrovascolare. In studi clinici controllati con placebo (della durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con psicosi e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore tra i pazienti in trattamento con olanzapina orale 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 ad 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, da aspirazione e non) o l'uso concomitante di benzodiazepine. Comunque, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina orale rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici, sono state riportate reazioni avverse cerebrovascolari (EACV, ad es. ictus, attacco ischemico transitorio (TIA)), alcune delle quali fatali. Nei pazienti trattati con olanzapina orale rispetto ai pazienti trattati con placebo è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV (rispettivamente 1,3 % e 0,4 %). Tutti i pazienti trattati con olanzapina orale e placebo che hanno presentato EACV avevano fattori di rischio preesistenti. L'età superiore ai 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. L'efficacia di olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

Malattia di Parkinson

Nei pazienti con malattia di Parkinson non è raccomandato l'uso di olanzapina nel trattamento della psicosi indotta da agonisti della dopamina. Durante gli studi clinici, il peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e le allucinazioni sono state riferite molto comunemente e più frequentemente con olanzapina orale che con placebo (vedere paragrafo 4.8), inoltre l'olanzapina orale 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 più bassa dose efficace di medicinali anti-Parkinson (agonisti della dopamina) e che medicinali e dosaggi impiegati in questo trattamento anti-Parkinson rimanessero gli stessi per tutta la durata dello studio. Olanzapina orale era somministrata inizialmente a dosi di 2,5 mg/die con un aumento graduale della dose fino ad un massimo di 15 mg/die in base al giudizio del medico.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)

La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata ai medicinali antipsicotici. Rari casi riferiti come SMN sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina orale. Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale e instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatinfosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente manifesta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i medicinali antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere interrotti.

Iperglicemia e diabete

Non comunemente sono stati riportati iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, compresi alcuni casi ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati descritti alcuni casi in cui un precedente aumento del peso corporeo poteva costituire un fattore predisponente. E' 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 ZYPADHERA, 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, dopo 4, 8 e 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni tre mesi.

Alterazioni dei lipidi

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 dislipidemiche e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso ZYPADHERA, devono essere monitorati regolarmente per i valori lipidici in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni 5 anni.

Attività anticolinergica

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

Funzione epatica

Sono stati osservati comunemente aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche, ALT e AST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si raccomanda cautela e controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di compromissione epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con medicinali potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui è stata fatta diagnosi di epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi), il trattamento con olanzapina deve essere interrotto.

Neutropenia

Si deve usare cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono medicinali notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata riportata comunemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.8).

Sospensione del trattamento

Quando olanzapina orale viene bruscamente interrotta, sono riportati raramente ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea o vomito.

Intervallo QT

Negli studi clinici con olanzapina orale, in pazienti trattati con olanzapina 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 %), senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto ai controlli con placebo. In studi clinici con olanzapina polvere per soluzione iniettabile o ZYPADHERA, olanzapina non è stata associata con un aumento persistente dell'intervallo QT assoluto o degli intervalli QT corretti. Comunque, si deve usare cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con medicinali notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, soprattutto nel soggetto anziano, nei pazienti con sindrome congenita dell'intervallo QT lungo, con insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipokaliemia o ipomagnesemia.

Tromboembolismo

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

Attività generale del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

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

Convulsioni

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o 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, le crisi epilettiche o i fattori di rischio per la comparsa di crisi epilettiche erano descritti nell'anamnesi.

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 discinesie tardive indotte dal trattamento.

Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione del medicinale. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo l'interruzione del trattamento.

Ipotensione posturale

In studi clinici con olanzapina su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Morte cardiaca improvvisa

Nelle segnalazioni postmarketing, in pazienti trattati con olanzapina è stato riportato l'evento di morte cardiaca improvvisa. In uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, nei pazienti trattati con olanzapina il rischio di morte cardiaca improvvisa presunta è stato circa 2 volte quello riscontrato nei pazienti non in trattamento con 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 su pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, incluso l'aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumenti dei livelli di prolattina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Uso negli anziani (> 75 anni)

Non si hanno informazioni disponibili sull'uso di ZYPADHERA in pazienti di età superiore ai 75 anni. A causa della riduzione fisiologica e della possibile alterazione biochimica della massa muscolare, questa formulazione non è raccomandata in questo sottogruppo di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Si deve usare cautela nei pazienti che ricevono medicinali che possono indurre ipotensione o sedazione.

Potenziati interazioni che riguardano olanzapina

Dal momento che olanzapina è 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 accelerato dal fumo e dalla carbamazepina, che possono portare ad una riduzione delle concentrazioni di olanzapina. E' stato osservato solo un incremento da lieve a moderato nella clearance di olanzapina. Le conseguenze sul piano clinico sono verosimilmente limitate, ma si raccomanda un monitoraggio clinico e se necessario può essere preso in considerazione un aumento del dosaggio di olanzapina (vedere paragrafo 4.2).

Inibizione del CYP1A2

E' stato dimostrato che la fluvoxamina, uno specifico inibitore dell'attività del CYP1A2, inibisce significativamente il metabolismo di olanzapina. Dopo somministrazione di fluvoxamina l'incremento medio della C_{max} di olanzapina è stato del 54 % nelle donne non fumatrici e del 77 % nei maschi fumatori, mentre l'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato, rispettivamente, del 52 % nelle donne non fumatrici e del 108 % nei maschi fumatori. Nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, così come ciprofloxacina, si deve considerare di iniziare il

trattamento con olanzapina a dosi più basse. Se si inizia un trattamento con un inibitore del CYP1A2, deve essere valutata una riduzione del dosaggio di olanzapina.

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

Potenziale capacità di olanzapina di influire su altri medicinali

Olanzapina può antagonizzare agli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

Olanzapina non inibisce *in vitro* i principali isoenzimi del CYP450 (ad es. 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 delle seguenti sostanze attive: antidepressivo triciclico (rappresentante per lo più la via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofillina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

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

Attività generale del SNC

Si deve usare cautela nei pazienti che consumano alcool o ricevono medicinali che possono causare depressione del SNC.

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

Intervallo QTcorretto

Si deve usare cautela se olanzapina viene somministrata contemporaneamente con medicinali noti per determinare un aumento dell'intervallo QTcorretto (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 sulla necessità di informare il proprio medico nel 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 potrebbero variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

Allattamento

In uno studio con olanzapina orale effettuato su donne sane, durante il periodo di allattamento al seno, olanzapina è stata eliminata nel latte materno. Allo *steady state* 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 informazioni precliniche).

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

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

I pazienti devono essere avvertiti di non guidare o azionare macchinari per il resto della giornata dopo ogni iniezione a causa della possibilità di comparsa della sindrome successiva all'iniezione che comporta l'insorgenza di sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Reazioni avverse osservate con olanzapina pamoato

Reazioni avverse successive all'iniezione si sono verificate con ZYPADHERA caratterizzate da sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I segni ed i sintomi clinici comprendevano sintomi di sedazione (con una gravità variabile dalla leggera sedazione al coma) e/o *delirium* (includendo confusione mentale, disorientamento, agitazione, ansia ed altri sintomi di compromissione della sfera cognitiva). Altri sintomi osservati includevano sintomi extrapiramidali, disartria, atassia, comportamento aggressivo, capogiro, debolezza, ipertensione e convulsione.

Altre reazioni avverse osservate in pazienti trattati con ZYPADHERA sono simili a quelle riscontrate con olanzapina orale. In studi clinici con ZYPADHERA, l'unica reazione avversa riportata con una percentuale più alta e statisticamente significativa nel gruppo trattato con ZYPADHERA rispetto a quello con placebo è stata la sedazione (ZYPADHERA 8,2 %, placebo 2,0 %). Tra tutti i pazienti trattati con ZYPADHERA, la sedazione è stata riportata nel 4,7 % dei pazienti.

In studi clinici con ZYPADHERA, l'incidenza delle reazioni avverse correlate al sito di iniezione è stata circa l'8 %. La reazione avversa correlata al sito di iniezione più comunemente riportata è stata il dolore (5 %); sono state riportate alcune altre reazioni avverse correlate al sito di iniezione (con frequenza decrescente): reazioni tipo nodulo, reazioni tipo eritema, reazioni aspecifiche correlate al sito di iniezione, irritazione, reazioni tipo edema, ecchimosi, emorragia e anestesia. Queste reazioni si sono verificate con una frequenza variabile da 0,1 a 1,1 % dai pazienti.

In una revisione dei dati di sicurezza da studi clinici e da rapporti spontanei post-marketing, l'ascesso nella sede di iniezione è stato riportato raramente ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Reazioni avverse osservate con olanzapina

Gli effetti indesiderati di seguito elencati sono stati osservati dopo somministrazione di olanzapina.

Adulti

Nel corso degli studi clinici le reazioni avverse, associate con l'uso di olanzapina, più frequentemente segnalate (osservate in misura $\geq 1\%$ dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiro, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi 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 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 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 a chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	Ipotermia ¹²	
Patologie del sistema nervoso				
Sonnolenza	Capogiro Acetisia 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 Distonia (inclusa la crisi oculogira) ¹¹ Discinesia tardiva ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria Balbuzie ¹¹ Sindrome delle gambe senza riposo ¹¹	Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4) ¹² Sintomi da sospensione ^{7,12}	
Patologie cardiache				
		Bradycardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	
Patologie vascolari				
Ipotensione ortostatica ¹⁰		Tromboembolismo (incluse l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
		Epistassi ⁹		

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie gastrointestinali				
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti stipsi e bocca secca	Distensione addominale ⁹ Ipersecrezione salivare ¹¹	Pancreatite ¹¹	
Patologie epatobiliari				
	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		Epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi) ¹¹	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS)
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 da astinenza da farmaco neonatale (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 ¹²	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Astenia Affaticamento Edema Febbre ¹⁰ Dolore nella sede di iniezione		Ascesso nella sede di iniezione	

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
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		

¹Aumento di peso clinicamente significativo è stato osservato in tutte le categorie di *Body Mass Index* (BMI) 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 stato molto comune (22,2%), un aumento del peso corporeo $\geq 15\%$ rispetto al basale è stato comune (4,2%) e un aumento del peso corporeo $\geq 25\%$ 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 $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ rispetto al basale sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4%, 31,7% e 12,3%).

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

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

⁴Osservato 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) ad elevati (≥ 7 mmol/l).

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

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

⁷Quando olanzapina è stata sospesa bruscamente sono stati riportati sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea e vomito.

⁸In studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno oltrepassato il limite superiore del range 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 del range normale.

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

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

¹¹Evento avverso identificato nei rapporti spontanei post-marketing e con frequenza determinata usando il Database Integrato per olanzapina.

¹²Evento 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 proporzione di pazienti che hanno manifestato cambiamenti clinicamente significativi per quanto concerne l'aumento di peso, i valori di glucosio, di colesterolo totale/LDL/HDL o dei trigliceridi è aumentata nel tempo. Nei pazienti che hanno completato 9-12 mesi di terapia, il tasso di incremento della glicemia media è rallentato dopo circa 6 mesi.

Informazioni aggiuntive su particolari categorie di popolazioni

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

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

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, la terapia combinata di valproato ed olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1 %; gli elevati livelli plasmatici di valproato potrebbero essere un potenziale fattore contribuyente. Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo ad un'aumentata incidenza ($\geq 10\%$) di tremore, bocca secca, aumento dell'appetito ed aumento di peso. Frequentemente è stato riportato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento $\geq 7\%$ del peso corporeo 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 disturbo bipolare è stato associato ad un aumento $\geq 7\%$ del peso corporeo iniziale nel 39,9 % dei pazienti.

Popolazione pediatrica

Olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Sebbene non siano stati condotti studi clinici per confrontare gli adolescenti con gli adulti, i dati ottenuti dagli studi su pazienti adolescenti sono stati confrontati con quelli ottenuti da 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 reazioni avverse segnalate esclusivamente durante studi clinici a breve termine su pazienti adolescenti. Un aumento di peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$) sembra verificarsi più comunemente nella popolazione adolescente rispetto alla popolazione adulta. L'entità dell'aumento di peso e la proporzione di pazienti adolescenti che avevano manifestato un aumento di peso clinicamente significativo sono stati maggiori nell'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane) rispetto all'esposizione 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

<p>Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Molto comune:</i> Aumento di peso¹³, aumentati livelli di trigliceridi¹⁴, aumento dell'appetito. <i>Comune:</i> Aumentati livelli di colesterolo¹⁵.</p>
<p>Patologie del sistema nervoso <i>Molto comune:</i> Sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza).</p>
<p>Patologie gastrointestinali <i>Comune:</i> Bocca secca.</p>
<p>Patologie epatobiliari <i>Molto comune:</i> Aumenti delle aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Esami diagnostici <i>Molto comune:</i> Riduzione della bilirubina totale, aumento delle GGT, aumentati livelli di prolattinemia¹⁶.</p>

¹³Dopo 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.

¹⁴Osservato 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) ad elevati ($\geq 1,467$ mmol/l).

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

¹⁶Aumentati livelli di prolattinemia 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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Se si osservano segni e sintomi da sovradosaggio compatibili con la sindrome successiva all'iniezione, devono essere adottate appropriate misure di supporto (vedere paragrafo 4.4).

Dal momento che il sovradosaggio è meno probabile con prodotti medicinali per via parenterale rispetto alla somministrazione orale, vengono riportate di seguito le informazioni di riferimento per il sovradosaggio da olanzapina per via orale:

Segni e sintomi

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

Altre sequele del sovradosaggio clinicamente importanti comprendono *delirium*, convulsione, coma, possibile sindrome maligna da neurolettici, depressione respiratoria, aspirazione, ipertensione od ipotensione, aritmie cardiache (< 2 % dei casi di sovradosaggio) ed arresto cardiorespiratorio. Esiti

fatali sono stati riportati per sovradosaggi acuti così bassi come con 450 mg, ma è stata riportata anche sopravvivenza dopo sovradosaggio acuto con circa 2 g di olanzapina orale.

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, diazepine, oxazepine, 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.

In studi pre-clinici 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; della dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; per i recettori colinergici di tipo muscarinico M₁-M₅; per quelli adrenergici α_1 ed istaminici H₁. Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha mostrato una maggiore affinità *in vitro* e una maggiore attività nei modelli *in vivo* per i recettori serotoninergici 5-HT₂ rispetto a quelli dopaminergici D₂. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (Tomografia ad Emissioni di Positroni) su pazienti trattati con ZYPADHERA (300 mg/4 settimane), l'occupazione media dei recettori D₂ è risultata del 60% o più dopo 6 mesi, questo dato è consistente con quello riscontrato durante il trattamento con olanzapina orale.

Efficacia clinica

L'efficacia di ZYPADHERA nel trattamento e nella terapia di mantenimento della schizofrenia è consistente con l'efficacia dimostrata dalla formulazione orale di olanzapina.

Un totale di 1.469 pazienti con schizofrenia sono stati inclusi in 2 studi pilota.

Il primo, studio controllato verso placebo, della durata di 8 settimane, è stato condotto su pazienti adulti (n = 404) con sintomi psicotici in fase acuta. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere ZYPADHERA iniettabile 405 mg ogni 4 settimane, 300 mg ogni 2 settimane, 210 mg ogni 2 settimane o placebo ogni 2 settimane. Non era consentita la supplementazione di un antipsicotico orale. Il punteggio della scala PANSS totale (*Total Positive and Negative Symptom Score*) per i sintomi positivi e negativi ha mostrato un miglioramento significativo dal baseline (PANSS totale medio al baseline di 101) all'endpoint dello studio (variazioni medie di - 22,57, - 26,32, - 22,49, rispettivamente) ad ogni dosaggio di ZYPADHERA (405 mg ogni 4 settimane, 300 mg ogni 2 settimane e 210 mg ogni 2 settimane) rispetto al placebo (variazione media di -8,51). Il

monitoraggio ad ogni visita clinica effettuato con la PANSS totale dal baseline all'endpoint ha evidenziato che dal giorno 3, i pazienti inseriti nei gruppi di trattamento con 300 mg/2 settimane e 405 mg/4 settimane presentavano una riduzione statisticamente e significativamente superiore del punteggio della PANSS totale rispetto al gruppo con placebo (rispettivamente, - 8,6, - 8,2 e - 5,2, rispettivamente). Tutti e 3 i gruppi di trattamento con ZYPADHERA mostravano un miglioramento statisticamente e significativamente superiore rispetto al placebo dalla fine della prima settimana. Questi risultati confermano l'efficacia di ZYPADHERA oltre le 8 settimane di trattamento e che l'effetto del farmaco è stato osservato fin dalla prima settimana dall'inizio del trattamento con ZYPADHERA.

Il secondo studio a lungo termine, è stato condotto su pazienti clinicamente stabili (n = 1065) (PANSS totale media al baseline da 54,33 a 57,75) inizialmente trattati con olanzapina orale per un periodo di tempo variabile da 4 a 8 settimane e poi randomizzati ad olanzapina orale o a ZYPADHERA per 24 settimane. Non era consentita la supplementazione di un antipsicotico orale. I gruppi di trattamento con ZYPADHERA da 150 mg e 300 mg somministrati ogni 2 settimane (dosi raggruppate per l'analisi) e da 405 mg somministrati ogni 4 settimane non si sono dimostrati inferiori rispetto al gruppo olanzapina orale a 10, 15 e 20 mg (dosi raggruppate per l'analisi) come misurato dalle percentuali di riacutizzazione dei sintomi di schizofrenia (percentuali rispettive di riacutizzazione del 10%, 10% e 7%). La riacutizzazione è stata misurata con il peggioramento degli items della scala PANSS derivati dalla scala BPRS per i sintomi positivi e dal numero di ospedalizzazioni conseguenti la riacutizzazione dei sintomi positivi. La combinazione dei gruppi a 150 mg e 300 mg/2 settimane non è risultata inferiore al gruppo di trattamento di 405 mg/4 settimane (le percentuali di riacutizzazione sono state del 10% per ogni gruppo) 24 settimane dopo la randomizzazione.

Popolazione pediatrica

ZYPADHERA non è stato studiato nella popolazione pediatrica. Dati controllati di efficacia negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) sono limitati a studi a breve termine con olanzapina orale nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare 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/die. 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 o sulla sicurezza a lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'informazione sulla sicurezza a lungo termine è essenzialmente limitata a dati in aperto, non controllati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica *in vivo*, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.

Dopo una singola iniezione intramuscolare con ZYPADHERA la lenta dissoluzione del sale pamoato di olanzapina inizia immediatamente nel tessuto muscolare e fornisce un lento e continuo rilascio di olanzapina per più di quattro settimane. Il rilascio si riduce progressivamente tra le otto e le dodici settimane. All'inizio del trattamento con ZYPADHERA non è richiesta la supplementazione con altra terapia antipsicotica (vedere paragrafo 4.2).

Sia il profilo di rilascio che lo schema di dosaggio (iniezione intramuscolare ogni due o quattro settimane) determinano le concentrazioni plasmatiche di olanzapina nel lungo termine. Dopo ogni iniezione, le concentrazioni plasmatiche di ZYPADHERA restano misurabili per diversi mesi. Dopo

somministrazione di ZYPADHERA l'emivita di olanzapina è di 30 giorni, rispetto alle 30 ore dopo somministrazione orale. L'assorbimento e l'eliminazione sono completi dopo circa 6-8 mesi dall'ultima iniezione.

Distribuzione

Olanzapina orale si distribuisce rapidamente. A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/ml olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all' α_1 -glicoproteina acida.

Dopo ripetute iniezioni intramuscolari di ZYPADHERA 150 e 300 mg ogni due settimane, la concentrazione plasmatica di olanzapina allo steady-state dal 10° al 90° percentile, è compresa tra 4,2 e 73,2 ng/ml. Le concentrazioni plasmatiche di olanzapina osservate ai dosaggi da 150 mg ogni 4 settimane a 300 mg ogni 2 settimane evidenziano l'incremento sistemico di olanzapina all'aumentare del dosaggio di ZYPADHERA. Nei tre mesi iniziali di trattamento con ZYPADHERA, è stato osservato un accumulo di olanzapina che non è aumentato nell'utilizzo nel lungo termine (12 mesi) in pazienti cui venivano effettuate iniezioni con dosi fino a 300 mg ogni 2 settimane.

Eliminazione

Dopo somministrazione di olanzapina orale la clearance plasmatica di olanzapina risulta più bassa nelle femmine (18,9 l/ora) rispetto ai maschi (27,3 l/ora), e nei non fumatori (18,6 l/ora) rispetto ai fumatori (27,7 l/ora). Simili differenze farmacocinetiche tra maschi e femmine e fumatori e non fumatori sono state osservate in studi clinici con ZYPADHERA. Tuttavia, l'importanza dell'impatto sulla clearance di olanzapina legato al sesso od al fumo è minore rispetto alla variabilità complessiva tra individui.

Soggetti anziani

Nessuna indagine specifica è stata effettuata con ZYPADHERA nei soggetti anziani. ZYPADHERA non è raccomandato per il trattamento della popolazione anziana (65 anni e oltre) a meno che non sia stato stabilito un dosaggio ben tollerato ed efficace con olanzapina orale. L'emivita media è risultata aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 l/ora) nei volontari sani anziani (65 anni e oltre) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri farmacocinetici osservato nei soggetti anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno determinato un diverso profilo di reazioni avverse.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min), non è stata riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance (21,2 verso 25,0 l/ora) rispetto ai soggetti sani. Uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che circa il 57 % dell'olanzapina radiomarcata viene eliminata con le urine, principalmente in forma metabolizzata. Sebbene i pazienti con compromissione renale non siano stati studiati per il trattamento con ZYPADHERA, si raccomanda che in tali pazienti sia stabilito un dosaggio ben tollerato ed efficace di olanzapina orale prima di iniziare il trattamento con ZYPADHERA (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Un piccolo studio sull'effetto della compromissione della funzione epatica in 6 soggetti con cirrosi clinicamente significativa (Classificazione Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) ha rivelato un lieve effetto sulla farmacocinetica di olanzapina somministrata per via orale (singola dose 2,5 – 7,5 mg): soggetti con disfunzione epatica da lieve a moderata hanno avuto clearance sistemica leggermente aumentata ed emivita di eliminazione più rapida rispetto ai soggetti senza disfunzione epatica (n = 3). C'erano più fumatori tra i soggetti con cirrosi (4/6; 67 %) che tra i soggetti senza disfunzione epatica (0/3; 0 %).

Sebbene i pazienti con compromissione epatica non siano stati studiati per il trattamento con ZYPADHERA, si raccomanda che in tali pazienti sia stabilito un dosaggio ben tollerato ed efficace di olanzapina orale prima di iniziare il trattamento con ZYPADHERA (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio con olanzapina orale somministrata a soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici di sicurezza sono stati effettuati usando olanzapina pamoato monoidrato. Le conclusioni principali conseguite in studi di tossicità per dose ripetuta (ratto, cane), in uno studio di carcinogenesi a 2 anni su ratto, e in studi di tossicità sulla riproduzione (ratto, coniglio) sono state limitate alle reazioni nel sito di iniezione per le quali nessun NOAEL (“dose senza effetto avverso osservabile”) poteva essere determinato. Nessun nuovo effetto tossico derivante dall’esposizione sistemica ad olanzapina poteva essere identificato. Tuttavia, le concentrazioni sistemiche in questi studi sono state generalmente inferiori a quelle riscontrate negli studi con la formulazione orale; pertanto, vengono riportate di seguito come riferimento le informazioni relative ad olanzapina orale.

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività antipsicotica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell’incremento ponderale. 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 ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

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

Tossicità 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 ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L’area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande 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.

Tossicità sulla riproduzione

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

Mutagenesi

Olanzapina non è risultata essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri sia sui tessuti di mammifero *in vivo* ed *in vitro*.

Cancerogenesi

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Non presenti

Solvente:
Carmellosa sodica
Mannitolo
Polysorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)
Idrossido di sodio (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo ricostituzione nel flaconcino: 24 ore. Se il medicinale non è usato subito, deve essere agitato energicamente per risospenderne il contenuto. Una volta aspirata dal flaconcino nella siringa, la sospensione deve essere usata immediatamente.

La stabilità chimica e fisica della sospensione nei flaconcini è stata dimostrata per 24 ore a 20-25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni precedenti il suo impiego sono di responsabilità dell'utente e abitualmente non devono superare le 24 ore a 20-25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ZYPADHERA 210 mg polvere: flaconcino di vetro Tipo I. Chiusura in bromobutile con sigillo di colore ruggine.

ZYPADHERA 300 mg polvere: flaconcino di vetro Tipo I. Chiusura in bromobutile con sigillo di colore olivastro.

ZYPADHERA 405 mg polvere: flaconcino di vetro Tipo I. Chiusura in bromobutile con sigillo di colore blu acciaio.

3 ml solvente: flaconcino di vetro Tipo I. Chiusura in butile con sigillo di colore porpora.

Un astuccio contiene un flaconcino di polvere ed un flaconcino di solvente, una siringa da 3 ml Hypodermic con pre-inserito un ago con dispositivo di sicurezza da 19 gauge e 38 mm, un ago con

dispositivo di sicurezza Hypodermic da 19 gauge e 38 mm e due aghi con dispositivo di sicurezza Hypodermic da 19 gauge e 50 mm.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

SOLO PER INIEZIONE INTRAMUSCOLARE PROFONDA IN REGIONE GLUTEA. NON SOMMINISTRARE PER VIA ENDOVENOSA O SOTTOCUTANEA.

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

Ricostituzione

FASE 1: Preparazione dei materiali

Si raccomanda di usare i guanti poiché ZYPADHERA può irritare la cute.

Ricostituire ZYPADHERA polvere per sospensione iniettabile a rilascio prolungato solo con il solvente fornito nella confezione ed usando le tecniche standard di asepsi per la ricostituzione dei medicinali per uso parenterale.

FASE 2: Determinazione del volume di solvente per la ricostituzione

La seguente tabella fornisce il quantitativo di solvente necessario per ricostituire ZYPADHERA polvere per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

ZYPADHERA dose del flaconcino (mg)	Volume del solvente da aggiungere (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

E' importante notare che nel flaconcino c'è più solvente di quanto sia necessario per la ricostituzione.

FASE 3: Ricostituzione di ZYPADHERA

1. Disperdere la polvere picchiando leggermente sul flaconcino.
2. Aprire la confezione contenente la siringa Hypodermic e l'ago con il dispositivo di protezione dell'ago. Togliere la pellicola del blister ed estrarre il dispositivo. Fissare una siringa (se non è già stata fissata) all'attacco Luer del dispositivo con un leggero movimento rotatorio. Fissare saldamente l'ago sul dispositivo esercitando una pressione e ruotando in senso orario, quindi togliere il cappuccio copriago dall'ago in maniera diritta. Non attenersi a queste istruzioni può causare una lesione alla cute dovuta alla puntura con l'ago.
3. Aspirare il quantitativo di solvente necessario (Fase 2) nella siringa.
4. Iniettare il quantitativo di solvente nel flaconcino contenente la polvere.
5. Aspirare l'aria per rendere omogenea la pressione nel flaconcino.
6. Rimuovere l'ago, tenendo il flaconcino diritto per evitare qualsiasi perdita di solvente.
7. Inserire il dispositivo di sicurezza dell'ago. Spingere l'ago nella copertura di sicurezza usando una tecnica a una mano. Effettuare tale operazione, premendo CON DELICATEZZA la copertura di sicurezza contro una superficie piana. PREMENDO LA COPERTURA SULLA SUPERFICIE (Fig. 1), L'AGO RISULTA SALDAMENTE FISSATO ALLA COPERTURA DI SICUREZZA (Fig. 2).
8. Accertarsi visivamente che l'ago sia completamente inserito all'interno della copertura di sicurezza dell'ago. Togliere dalla siringa il dispositivo con l'ago inserito solo quando richiesto seguendo una specifica procedura medica. Togliere il dispositivo afferrando stretto con il pollice e l'indice l'attacco Luer del dispositivo di protezione dell'ago, tenendo le dita libere lontane dalla parte finale del dispositivo che contiene la punta dell'ago (Fig. 3).

Fig. 1

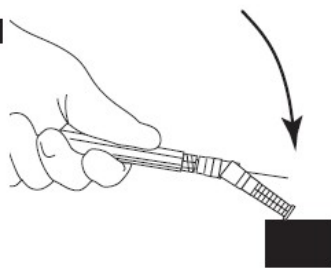
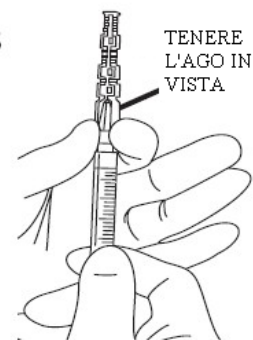


Fig. 2



Fig. 3



9. Picchiettare il flaconcino energicamente e ripetutamente su una superficie dura fino a quando la polvere non è più visibile. Proteggere la superficie per attuire l'impatto (vedere Figura A).



Figura A: Picchiettare energicamente per miscelare

10. Controllare visivamente il flaconcino per verificare la presenza di grumi. La polvere non passata in sospensione appare come grumi secchi, di colore giallo, aderenti al flaconcino. Se i grumi permangono, può essere necessario picchiettare ulteriormente (vedere Figura B).



Polvere non passata in sospensione:
grumi visibili



Polvere passata in sospensione:
grumi assenti

Figura B: Controllare la presenza di polvere non passata in sospensione e, se necessario, ripetere l'azione di battitura del flaconcino

11. Agitare energicamente il flaconcino fino a quando la sospensione appare uniforme ed è omogenea per colore e consistenza. Il prodotto passato in sospensione apparirà di colore giallo ed opaco (vedere Figura C).



Figura C: Agitare energicamente il flaconcino

Se si forma della schiuma, posare il flaconcino per consentire alla schiuma di dissolversi. Se il prodotto non viene usato immediatamente, deve essere agitato energicamente per tornare in sospensione. ZYPADHERA ricostituito rimane stabile nel flaconcino fino a 24 ore.

Somministrazione

FASE 1: Iniezione di ZYPADHERA

La seguente tabella stabilisce il volume finale della sospensione di ZYPADHERA da iniettare. La concentrazione della sospensione di olanzapina è 150 mg/ml

Dose (mg)	Volume finale da iniettare (ml)
150	1.0
210	1.4
300	2.0
405	2.7

1. Decidere quale ago sarà usato per fare l'iniezione al paziente. Per l'iniezione a pazienti obesi, si raccomanda l'uso di un ago da 50 mm:
 - Se per l'iniezione viene usato l'ago da 50 mm, inserire l'ago con il dispositivo di sicurezza da 38 mm sulla siringa per aspirare il volume di sospensione necessario.
 - Se per l'iniezione viene usato l'ago da 38 mm, inserire l'ago con il dispositivo di sicurezza da 50 mm sulla siringa per aspirare il volume di sospensione necessario.
2. Aspirare lentamente il quantitativo necessario. Un poco di prodotto in eccesso rimarrà nel flaconcino.
3. Inserire il dispositivo di sicurezza dell'ago e rimuovere l'ago dalla siringa.
4. Inserire l'ago con dispositivo di sicurezza selezionato da 50 mm o da 38 mm sulla siringa prima dell'iniezione. Una volta che la sospensione è stata prelevata dal flaconcino, deve essere iniettata immediatamente.
5. Selezionare e preparare per l'iniezione una zona della cute in regione glutea. **NON SOMMINISTRARE PER VIA ENDOVENOSA O SOTTOCUTANEA.**
6. Dopo l'inserimento dell'ago, aspirare per alcuni secondi per essere certi che non compaia del sangue. Se nella siringa viene aspirato del sangue, gettare via la siringa e la dose e iniziare nuovamente le procedure per la ricostituzione e la somministrazione. L'iniezione deve essere effettuata con una pressione costante e continua. **NON MASSAGGIARE LA SEDE DI INIEZIONE.**
7. Inserire il dispositivo di sicurezza dell'ago (Fig. 1 e 2).
8. Gettare via i flaconcini, la siringa, gli aghi usati, l'ago supplementare e qualsiasi altra parte del solvente non utilizzata, in accordo alle appropriate procedure cliniche. Il flaconcino è solo monouso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi.

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

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/11/2008

Data del rinnovo più recente: 26/08/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Un programma educativo riservato agli operatori sanitari (medici-infermieri-farmacisti) deve includere:

- 1) Descrizione della sindrome successiva all'iniezione
 - Istruzione relativa alle 2 formulazioni intramuscolari di olanzapina, comprendente le differenze delle confezioni
 - Descrizione della corretta tecnica per la ricostituzione e la somministrazione
 - Raccomandazione ad effettuare sul posto un periodo di osservazione di 3 ore successivo all'iniezione

- Raccomandazione a confermare che il paziente, immediatamente prima che lasci la struttura sanitaria, sia vigile, orientato, e privo di qualsiasi segno o sintomo di sovradosaggio
 - Raccomandazione affinché il periodo di osservazione di 3 ore sia esteso in misura clinicamente appropriata per quei pazienti che presentano segni o sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina
 - Raccomandazione ad informare i pazienti che per la restante parte della giornata in cui ricevono l'iniezione, non devono guidare veicoli e usare macchinari, devono essere vigili e attenti a segni e sintomi indicativi di una sindrome successiva all'iniezione, e devono essere in grado di poter ottenere assistenza medica, se necessario
 - Descrizione dei sintomi più comunemente riportati a seguito di sovradosaggio con olanzapina, che rappresentano la manifestazione clinica nella sindrome successiva all'iniezione
 - Raccomandazione, nel caso si manifesti un evento, ad effettuare un monitoraggio appropriato, fino alla risoluzione dell'evento
- 2) Raccomandazioni ad un monitoraggio dei pazienti per quanto concerne i valori del glucosio, dei lipidi e del peso.
- Promuovere la consapevolezza di un appropriato monitoraggio del metabolismo consegnando le linee guida pubblicate ed utilizzate per gli antipsicotici.

A tutti i pazienti dovrà essere consegnata una scheda del paziente, comprendente:

- Descrizione della sindrome successiva all'iniezione
- Raccomandazione ad effettuare sul posto un periodo di osservazione di 3 ore successivo all'iniezione
- Raccomandazione ad informare i pazienti che per la restante parte della giornata in cui ricevono l'iniezione, non devono guidare veicoli e usare macchinari, devono essere vigili e attenti a segni e sintomi indicativi di una sindrome successiva all'iniezione, e devono essere in grado di poter ottenere assistenza medica, se necessario
- Descrizione dei sintomi più comunemente riportati a seguito di sovradosaggio con olanzapina, che rappresentano la manifestazione clinica nella sindrome successiva all'iniezione
- Raccomandazione, nel caso si manifesti un evento, ad effettuare un monitoraggio appropriato, fino alla risoluzione dell'evento