RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANZAPINA LILLY 2,5 mg compresse rivestite
OLANZAPINA LILLY 5 mg compresse rivestite
OLANZAPINA LILLY 7,5 mg compresse rivestite
OLANZAPINA LILLY 10 mg compresse rivestite
OLANZAPINA LILLY 15 mg compresse rivestite
OLANZAPINA LILLY 20 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLANZAPINA LILLY 2,5 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene 2,5 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 102 mg.

OLANZAPINA LILLY 5 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene 5 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 156 mg.

OLANZAPINA LILLY 7,5 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene 7,5 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 234 mg.

OLANZAPINA LILLY 10 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene 10 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 312 mg.

OLANZAPINA LILLY 15 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene 15 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 178 mg.

OLANZAPINA LILLY 20 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene 20 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 238 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita

OLANZAPINA LILLY 2,5 mg compresse rivestite
Compressa rivestita di forma rotonda, bianca e con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4112".

OLANZAPINA LILLY 5 mg compresse rivestite
Compressa rivestita di forma rotonda, bianca e con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4115".

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

OLANZAPINA LILLY 7,5 mg compresse rivestite
Compressa rivestita di forma rotonda, bianca e con impresso il nome “LILLY” ed un codice di identificazione numerico "4116".

OLANZAPINA LILLY 10 mg compresse rivestite
Compressa rivestita di forma rotonda, bianca e con impresso il nome “LILLY” ed un codice di identificazione numerico "4117".

OLANZAPINA LILLY 15 mg compresse rivestite
Compressa rivestita di forma ellittica, blu e con inciso il nome “LILLY” ed un codice di identificazione numerico "4415".

OLANZAPINA LILLY 20 mg compresse rivestite
Compressa rivestita di forma ellittica, rosa e con inciso il nome “LILLY” ed un codice di identificazione numerico "4420".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti
Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti
Schizofrenia: Il dosaggio iniziale raccomandato di olanzapina è 10 mg/die.

Episodio di mania: Il dosaggio iniziale è 15 mg da somministrare in un'unica dose giornaliera in monoterapia o 10 mg/die in terapia combinata (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni particolari

Anziani
Generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso (5 mg/die), anche se una riduzione della dose deve essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale e/o epatica
In questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Fumatori
Di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio nei fumatori rispetto ai non fumatori. Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo. Si raccomanda un monitoraggio clinico e, se necessario, può essere considerato un aumento del dosaggio di olanzapina (vedere paragrafo 4.5).

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti.

(vedere paragrafi 4.5 e 5.2)

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento della condizione clinica del paziente 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 per l'uso 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 (EACV). In studi clinici controllati con placebo (di durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore tra i pazienti in trattamento con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,5 % vs. 1,5 %). La più alta incidenza di decessi non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose giornaliera media di 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti 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 anche *ab ingestis*) o l'uso concomitante di benzodiazepine. Comunque, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Negli stessi studi clinici, sono stati segnalati eventi avversi cerebrovascolari (EACV, ad es. ictus, attacco ischemico transitorio (TIA)), alcuni dei quali fatali. Nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV (rispettivamente 1,3 % e 0,4 %). Tutti i pazienti trattati con olanzapina 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 più comunemente e più frequentemente con olanzapina che con placebo (vedere paragrafo 4.8), inoltre l'olanzapina non è stata più efficace del placebo nel trattamento dei sintomi psicotici. In questi studi, era richiesto che in fase iniziale i pazienti fossero mantenuti stabili con la più bassa dose efficace di medicinali anti-Parkinson (agonisti della dopamina) e che questo trattamento anti-Parkinson rimanesse lo stesso per medicinali e dosaggi impiegati per tutta la durata dello studio. Olanzapina 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 al trattamento antipsicotico. Rari casi riferiti come SMN sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina. Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale e instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatinfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente presenta 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 segnalati iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di un diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati descritti alcuni casi in cui un precedente aumento della massa corporea poteva costituire un fattore predisponente. 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 medicinale antipsicotico, compreso OLANZAPINA LILLY, 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 dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi. I pazienti trattati con un qualsiasi medicinale antipsicotico, compreso OLANZAPINA LILLY, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Funzione epatica
Frequentemente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche, ALT e AST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consigliano 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, e in pazienti che hanno iniziato un trattamento con medicinali potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi), 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 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 frequentemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.8).

Interruzione del trattamento
Quando olanzapina è interrotta bruscamente sono stati segnalati raramente (≥ 0,01% e < 0,1%) sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea o vomito.

Intervallo QT
Negli studi clinici, in pazienti trattati con olanzapina i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QT corretto (intervallo QT corretto secondo Fridericia – QTcF - ≥ 500 millisecondi (msec) in qualsiasi momento dopo la misurazione del valore basale in pazienti con valore basale di QTcF < 500 msec) sono risultati infrequenti (0,1 %-1 %), senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto ai controlli con placebo. Comunque, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con medicinali notoriamente in grado di determinare un prolungamento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia.

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

Attività generale 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 epilessia 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 la sospensione del medicinale. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

Ipotensione posturale
In studi clinici con olanzapina effettuati su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. 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 segnalato 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 effettuati su pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, incluso aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumenti dei livelli di prolattina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Lattosio
Le compresse di OLANZAPINA LILLY contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di carenza da Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Potenziali interazioni che riguardano olanzapina
Dal momento che olanzapina è metabolizzato 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 indotto 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

Potenziale capacità di olanzapina di influire su altri medicinali
Olanzapina può opporsi agli effetti dei dopamino agonisti diretti e indiretti.

Olanzapina non inibisce *in vitro* i principali isoenzimi del CYP450 (ad esempio 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Pertanto non c'è da aspettarsi nessuna particolare interazione come verificato dagli studi *in vivo* in cui non fu 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 QTc
Si deve usare cautela se olanzapina viene somministrata contemporaneamente con medicinali noti per determinare un aumento dell'intervallo QTc (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 in caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza,

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

Allattamento
In uno studio effettuato su donne sane durante il periodo di allattamento al seno, olanzapina è stata escreta 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 le informazioni di preclinica)

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Adulti
Nel corso degli studi clinici le reazioni avverse, associate con l'uso di olanzapina, più frequentemente segnalate (osservate in misura ≥ 1 % dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiro, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle 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 clnici. Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico				
	Eosinofilia Leucopenia[10] Neutropenia[10]		Trombocitopenia[11]	
Disturbi del sistema immunitario				
		Ipersensibilità[11]		

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
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, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.4)[11]	Ipotermia[12]	
Patologie del sistema nervoso				
Sonnolenza	Capogiro Acatisia[6] Parkinsonismo[6] Discinesia[6]	Crisi epilettiche in cui nella maggior parte dei casi venivano segnalate una anamnesi 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	Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4) [12] Sintomi da sospensione[7, 12]	
Patologie cardiache				
		Bradicardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4)[11]	
Patologie vascolari				
Ipotensione ortostatica[10]		Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
		Epistassi[9]		
Patologie gastrointestinali				
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti la stipsi e la bocca secca	Distensione dell'addome[9]	Pancreatite[11]	
Patologie epatobiliari				
	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi		Epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di	

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
	epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		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 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]			
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		

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[1]Aumento 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 ≥ 7 % rispetto al basale è stato molto comune (22,2 %), un aumento del peso corporeo ≥ 15 % rispetto al basale è stato comune (4,2 %) e un aumento del peso corporeo ≥ 25 % rispetto al basale è stato non comune (0,8 %). Con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) i pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore ≥ 7 %, ≥ 15 % e ≥ 25% rispetto al basale sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4 %, 31,7 % e 12,3 %).

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

[3]Osservato per valori normali a digiuno al basale (< 5,17 mmol/l) che diventavano elevati (≥ 6,2 mmol/l). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli di colesterolemia a digiuno da borderline al basale (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) ad elevati (≥ 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 (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) ad elevati (≥ 7 mmol/l).

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

[7]Quando olanzapina è stata interrotta bruscamente sono stati segnalati sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea e vomito.

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

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

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

[11]Evento avverso identificato da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza determinata usando il Database Integrato per olanzapina.

[12]Evento avverso identificato da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza stimata al limite superiore al 95% dell'intervallo di confidenza usando il Database Integrato per olanzapina.

<u>Esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane)</u>
La percentuale dei pazienti che avevano variazioni avverse clinicamente significative nell'aumento di peso, di glucosio, di colesterolo totale/LDL/HDL o di trigliceridi aumentava col tempo. Nei pazienti adulti che avevano completato 9-12 mesi di terapia, la percentuale di aumento della glicemia media si riduceva dopo circa 6 mesi.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 possono essere un potenziale fattore contribuente. Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo ad un'aumentata incidenza (≥ 10 %) di tremore, bocca secca, aumento dell'appetito ed aumento di peso. Frequentemente è stato segnalato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento ≥ 7 % del peso corporeo iniziale nel 17,4 % dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di malattia è stato associato ad un aumento ≥ 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 effettuati studi clinici progettati per confrontare gli adolescenti con gli adulti, i dati ottenuti dagli studi su soggetti adolescenti sono stati confrontati con quelli ottenuti da studi sull'adulto.

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

Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione *Molto comune*: Aumento di peso[13], aumentati livelli di trigliceridi[14], aumento dell'appetito. *Comune*: Aumentati livelli di colesterolo[15].
Patologie del sistema nervoso *Molto comune*: Sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza).
Patologie gastrointestinali *Comune:* Bocca secca.
Patologie epatobiliari *Molto comune*: Aumenti delle aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
Esami diagnostici *Molto comune*: Riduzione della bilirubina totale, aumento delle GGT, aumentati livelli di prolattinemia[16].

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

[16] Aumentati 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi
Sintomi molto frequenti 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 delirio, convulsione, coma, possibile sindrome maligna da neurolettici, depressione respiratoria, aspirazione, ipertensione od ipotensione, aritmie cardiache (< 2 % dei casi di sovradosaggio) ed arresto cardiorespiratorio. Esiti fatali sono stati 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. Non è consigliata l'induzione del vomito. Può essere indicato seguire le procedure standard per il trattamento del sovradosaggio (ad esempio lavaggio gastrico, somministrazione di carbone attivo). La contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60 %.

In base al quadro clinico deve essere effettuato un trattamento sintomatico ed un monitoraggio delle funzioni vitali, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

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-HT_3, 5-HT_6; della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; per i recettori colinergici di tipo muscarinico M_1-M_5; per quelli adrenergici α_1 ed istaminici H_1. 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-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2. 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) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2. Inoltre, uno studio con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

Efficacia clinica

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p = 0,001$) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

In pazienti con mania od episodio misto di disturbo bipolare, olanzapina ha dimostrato un'efficacia superiore sia al placebo che al valproato nel ridurre i sintomi della mania per oltre 3 settimane. Olanzapina ha dimostrato anche risultati di efficacia comparabili ad aloperidolo in termini di rapporto dei pazienti che hanno conseguito 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) è stata superiore nel determinare una riduzione dei sintomi della mania dopo 6 settimane rispetto alla monoterapia con litio o valproato.

In uno studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniacale che avevano conseguito la remissione con olanzapina e che poi erano stati randomizzati ad olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di insorgenza sia di nuovo episodio maniacale che di nuovo episodio depressivo.

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

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

Popolazione pediatrica
Dati controllati di efficacia negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) sono limitati a studi a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare 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 significativamante di più rispetto agli adulti. L'entità delle variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno, colesterolo LDL, trigliceridi e dei livelli di prolattina era stata maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Non ci sono dati controllati sul mantenimento dell'effetto o sulla sicurezza nel lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'informazione sulla sicurezza nel lungo termine è essenzialmente limitata a dati in aperto, non controllati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione
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.

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

Eliminazione
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (> 65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 l/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli 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 causato nessun particolare profilo di reazioni avverse.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min), non si é 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. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che circa il 57 % dell'olanzapina radiomarcata viene eliminata con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

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 clearence 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 %).

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

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

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

Popolazione pediatrica
Adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni): il profilo farmacocinetico di olanzapina è simile negli adolescenti e negli adulti. Negli studi clinici, il periodo di esposizione medio di olanzapina è stato approssimativamente del 27 % più alto negli adolescenti. Differenze demografiche tra gli adolescenti e gli adulti includono un peso corporeo medio più basso ed un numero inferiore di adolescenti erano fumatori. Tali fattori probabilmente contribuiscono a un più alto periodo di esposizione medio osservato negli adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)
Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: 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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é 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 presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo). La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi
Olanzapina non risulta 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

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa
Polivinilpirrolidone
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

OLANZAPINA LILLY 2,5 mg. 5 mg, 7,5 mg e 10 mg compresse rivestite
Ipromellosa
Miscela colorata bianca (ipromellosa, biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80)
Cera carnauba
Inchiostro blu commestibile (shellac, etanolo anidro, alcool isopropilico, alcool butilico, glicole propilenico, ammonio idrossido, indigo carmine E132)

OLANZAPINA LILLY 15 mg compresse rivestite
Ipromellosa

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Miscela colorata azzurra (biossido di titanio E171, lattosio monoidrato, ipromellosa, triacetina, colorante indigo carmine E132)
Cera carnauba

OLANZAPINA LILLY 20 mg compresse rivestite
Ipromellosa
Miscela colorata rosa (biossido di titanio E171, macrogol, lattosio monoidrato, ipromellosa, ossido di ferro rosso sintetico)
Cera carnauba

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

OLANZAPINA LILLY 2,5 mg compresse rivestite
2 anni
OLANZAPINA LILLY 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg compresse rivestite
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister strip di alluminio saldati a freddo, contenuti in astucci da 28, 35, 56 o 70 compresse ciascuno.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ELI LILLY ITALIA S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI), Italia.

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC N° 040870014 - 2,5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870026 - 2,5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 35 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870038 - 2,5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870040 - 2,5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 70 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870053 - 5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870065 - 5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 35 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870077 - 5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870089 - 5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 70 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870091 - 7,5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870103 - 7,5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 35 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870115 - 7,5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870127 - 7,5 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 70 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870139 - 10 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870141 - 10 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 35 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870154 - 10 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870166 - 10 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 70 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870178 - 15 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

AIC N° 040870180 - 15 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 35 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870192 - 15 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870204 - 15 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 70 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870216 - 20 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870228 - 20 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 35 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870230 - 20 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC N° 040870242 - 20 MG - COMPRESSE RIVESTITE - 70 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 luglio 2011
Data del rinnovo più recente: 8 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANZAPINA LILLY 5 mg compresse orodispersibili.
OLANZAPINA LILLY 10 mg compresse orodispersibili.
OLANZAPINA LILLY 15 mg compresse orodispersibili.
OLANZAPINA LILLY 20 mg compresse orodispersibili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLANZAPINA LILLY 5 mg compresse orodispersibili

Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg di olanzapina.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene
Aspartame 0,60 mg,
Sodiometilparaidrossibenzoato 0,1125 mg,
Sodiopropilparaidrossibenzoato 0,0375 mg.

OLANZAPINA LILLY 10 mg compresse orodispersibili

Ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg di olanzapina.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene
Aspartame 0,80 mg,
Sodiometilparaidrossibenzoato 0,15 mg,
Sodiopropilparaidrossibenzoato 0,05 mg.

OLANZAPINA LILLY 15 mg compresse orodispersibili

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di olanzapina.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene
Aspartame 1,20 mg,
Sodiometilparaidrossibenzoato 0,225 mg,
Sodiopropilparaidrossibenzoato 0,075 mg.

OLANZAPINA LILLY 20 mg compresse orodispersibili

Ogni compressa orodispersibile contiene 20 mg di olanzapina.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene
Aspartame 1,60 mg,
Sodiometilparaidrossibenzoato 0,30 mg,
Sodiopropilparaidrossibenzoato 0,10 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile

Preparazione a rapida dispersione, di colore giallo, forma rotonda, essiccata per congelamento, da porre in bocca o in alternativa da sospendere in acqua od in altra bevanda adatta per la somministrazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti
Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Schizofrenia: Il dosaggio iniziale raccomandato di olanzapina è 10 mg/die.

Episodio di mania: Il dosaggio iniziale è 15 mg da somministrare in un'unica dose giornaliera in monoterapia o 10 mg/die in terapia combinata (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Olanzapina compressa orodispersibile è bioequivalente ad olanzapina in compresse rivestite, con una velocità e grado di assorbimento simili. Essa presenta lo stesso dosaggio e frequenza di somministrazione di olanzapina in compresse rivestite. Olanzapina compressa orodispersibile può essere assunta in alternativa ad olanzapina in compresse rivestite.

Popolazioni particolari

Anziani
Generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso (5 mg/die), anche se una riduzione della dose deve essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano (vedere paragrafo 4.4).
Compromissione renale e/o epatica
In questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.
Fumatori
Di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio nei fumatori rispetto ai non fumatori. Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo. Si

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

raccomanda un monitoraggio clinico e, se necessario, può essere considerato un aumento del dosaggio di olanzapina (vedere paragrafo 4.5).

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti.

Nelle situazioni in cui risultano necessari incrementi di dosaggio di 2,5 mg, deve essere usato OLANZAPINA LILLY in compresse rivestite.

(Vedere paragrafi 4.5 e 5.2)

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

Modo di somministrazione
OLANZAPINA LILLY compressa orodispersibile deve essere posta in bocca, dove si disperderà rapidamente nella saliva così da poter essere deglutita facilmente. La rimozione dalla bocca della compressa orodispersibile integra è difficile. Poichè la compressa orodispersibile è friabile, essa deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, essa può essere dispersa in un bicchiere pieno d'acqua o di altra bevanda adatta (succo d'arancia, succo di mela, latte o caffè) immediatamente prima della sua assunzione.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento della condizione clinica del paziente 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 per l'uso 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 (EACV). In studi clinici controllati con placebo (di durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore tra i pazienti in trattamento con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,5 % vs. 1,5 %). La più alta incidenza di decessi non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose giornaliera media di 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti 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 anche *ab ingestis*) o l'uso concomitante di benzodiazepine. Comunque, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici, sono stati segnalati eventi avversi cerebrovascolari (EACV, ad es. ictus, attacco ischemico transitorio (TIA)), alcuni dei quali fatali. Nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV (rispettivamente 1,3 % e 0,4 %). Tutti i pazienti trattati con olanzapina e 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 più comunemente e più frequentemente con olanzapina che con placebo (vedere paragrafo 4.8), inoltre l'olanzapina non è stata più efficace del placebo nel trattamento dei sintomi psicotici. In questi studi, era richiesto che in fase iniziale i pazienti fossero mantenuti stabili con la più bassa dose efficace di medicinali anti-Parkinson (agonisti della dopamina) e che questo trattamento anti-Parkinson rimanesse lo stesso per medicinali e dosaggi impiegati per tutta la durata dello studio. Olanzapina 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 al trattamento antipsicotico. Rari casi riferiti come SMN sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina. Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale e instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatinfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente presenta 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 segnalati iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di un diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati descritti alcuni casi in cui un precedente aumento della massa corporea poteva costituire un fattore predisponente. 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 medicinale antipsicotico, compreso OLANZAPINA LILLY compressa orodispersibile, 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 dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi. I pazienti trattati con un qualsiasi medicinale antipsicotico, compreso OLANZAPINA LILLY compressa orodispersibile, 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 effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Funzione epatica
Frequentemente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche, ALT e AST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consigliano cautela e controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di compromissione

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, e in pazienti che hanno iniziato un trattamento con medicinali potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi), 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 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 frequentemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.8).

Interruzione del trattamento
Quando olanzapina è interrotta bruscamente sono stati segnalati raramente (≥ 0,01% e < 0,1%) sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea o vomito.

Intervallo QT
Negli studi clinici, in pazienti trattati con olanzapina i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QT corretto (intervallo QT corretto secondo Fridericia – QTcF - ≥ 500 millisecondi (msec) in qualsiasi momento dopo la misurazione del valore basale in pazienti con valore basale di QTcF < 500 msec) sono risultati infrequenti (0,1 %-1 %), senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto ai controlli con placebo. Comunque, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con medicinali notoriamente in grado di determinare un prolungamento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia.

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

Attività generale 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 epilessia 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 la sospensione del medicinale. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

Ipotensione posturale

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In studi clinici con olanzapina effettuati 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 segnalato 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 effettuati su pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, incluso aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumenti dei livelli di prolattina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Fenilalanina
OLANZAPINA LILLY compressa orodispersibile contiene aspartame, che è una fonte di fenilalanina. Può causare danni alle persone con fenilchetonuria.

Mannitolo
OLANZAPINA LILLY compressa orodispersibile contiene mannitolo.

Sodiometilparaidrossibenzoato e sodiopropilparaidrossibenzoato
Olanzapina compressa orodispersibile contiene sodiometilparaidrossibenzoato e sodiopropilparaidrossibenzoato. E' noto che tali conservanti provocano orticaria. Di solito, possono verificarsi reazioni di tipo ritardato come la dermatite da contatto, mentre raramente si possono avere reazioni di tipo immediato con broncospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Potenziali interazioni che riguardano olanzapina
Dal momento che olanzapina è metabolizzato 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 indotto 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. 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, il trattamento con olanzapina deve iniziare a dosi più basse. Se si inizia un trattamento con un inibitore del CYP1A2, deve essere valutata una riduzione del dosaggio di olanzapina.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La 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 opporsi agli effetti dei dopamino agonisti diretti e indiretti.

Olanzapina non inibisce *in vitro* i principali isoenzimi del CYP450 (ad esempio 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Pertanto non c'è da aspettarsi nessuna particolare interazione come verificato dagli studi *in vivo* in cui non fu 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 QTc
Si deve usare cautela se olanzapina viene somministrata contemporaneamente con medicinali noti per determinare un aumento dell'intervallo QTc (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 in caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.
Allattamento
In uno studio effettuato su donne sane durante il periodo di allattamento al seno, olanzapina è stata escreta 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 le informazioni di preclinica).

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Adulti
Nel corso degli studi clinici le reazioni avverse, associate con l'uso di olanzapina, più frequentemente segnalate (osservate in misura ≥ 1°% dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiro, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle 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 clnici. Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune (≥1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie cardiache				
		Bradicardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4)[11]	
Patologie vascolari				
Ipotensione ortostatica[10]		Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
		Epistassi[9]		
Patologie gastrointestinali				
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti la stipsi e la bocca secca	Distensione dell'addome[9]	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 neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
	Disfunzione erettile nei maschi Diminuzione della	Amenorrea Aumento di volume mammario	Priapismo[12]	

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
	libido nei maschi e nelle femmine	Galattorrea nelle femmine Ginecomastia/aumento di volume mammario nei maschi		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Astenia Affaticamento Edema Febbre[10]			
Esami diagnostici				
Aumentati livelli di prolattinemia[8]	Aumento della fosfatasi alcalina[10] Valori elevati di creatinfosfochinasi[11] Valori elevati di gamma glutamiltransferasi[10] Valori elevati di acido urico[10]	Aumento della bilirubina totale		

[1] Aumento 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 ≥ 7 % rispetto al basale è stato molto comune (22,2 %), un aumento del peso corporeo ≥ 15 % rispetto al basale è stato comune (4,2 %) e un aumento del peso corporeo ≥ 25 % rispetto al basale è stato non comune (0,8 %). Con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) i pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore ≥ 7 %, ≥ 15 % e ≥ 25% rispetto al basale sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4 %, 31,7 % e 12,3 %).

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

[3] Osservato per valori normali a digiuno al basale (< 5,17 mmol/l) che diventavano elevati (≥ 6,2 mmol/l). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli di colesterolemia a digiuno da borderline al basale (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) ad elevati (≥ 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 (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) ad elevati (≥ 7 mmol/l).

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

[7] Quando olanzapina è stata interrotta bruscamente sono stati segnalati sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea e vomito.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[8] In 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.

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

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

[11] Evento avverso identificato da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza determinata usando il Database Integrato per olanzapina.

[12] Evento avverso identificato da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza stimata al limite superiore al 95% dell'intervallo di confidenza usando il Database Integrato per olanzapina.

Esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane)
La percentuale dei pazienti che avevano variazioni avverse clinicamente significative nell'aumento di peso, di glucosio, di colesterolo totale/LDL/HDL o di trigliceridi aumentava col tempo. Nei pazienti adulti che avevano completato 9-12 mesi di terapia, la percentuale di aumento della glicemia media si riduceva dopo circa 6 mesi.

Informazioni aggiuntive 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 possono essere un potenziale fattore contribuente. Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo ad un'aumentata incidenza (≥ 10 %) di tremore, bocca secca, aumento dell'appetito ed aumento di peso. Frequentemente è stato segnalato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento ≥ 7 % del peso corporeo iniziale nel 17,4 % dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di malattia è stato associato ad un aumento ≥ 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 effettuati studi clinici progettati per confrontare gli adolescenti con gli adulti, i dati ottenuti dagli studi su soggetti adolescenti sono stati confrontati con quelli ottenuti da studi sull'adulto.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione *Molto comune*: Aumento di peso[13], aumentati livelli di trigliceridi[14], aumento dell'appetito. *Comune*: Aumentati livelli di colesterolo[15].
Patologie del sistema nervoso *Molto comune*: Sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza).
Patologie gastrointestinali *Comune:* Bocca secca.
Patologie epatobiliari *Molto comune*: Aumenti delle aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
Esami diagnostici *Molto comune*: Riduzione della bilirubina totale, aumento delle GGT, aumentati livelli di prolattinemia[16].

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

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

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

[16]Aumentati 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi
Sintomi molto frequenti 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 delirio, convulsione, coma, possibile sindrome maligna da neurolettici, depressione respiratoria, aspirazione, ipertensione od ipotensione, aritmie cardiache (< 2 % dei casi di sovradosaggio) ed arresto cardiorespiratorio. Esiti fatali sono stati 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento
Non esiste un antidoto specifico per olanzapina. Non è consigliata l'induzione del vomito. Può essere indicato seguire le procedure standard per il trattamento del sovradosaggio (ad esempio lavaggio gastrico, somministrazione di carbone attivo). La contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60 %.

In base al quadro clinico deve essere effettuato un trattamento sintomatico ed un monitoraggio delle funzioni vitali, 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, 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.
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-HT_3, 5-HT_6; della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; per i recettori colinergici di tipo muscarinico M_1-M_5; per quelli adrenergici α_1 ed istaminici H_1. 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 HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2. 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) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2. Inoltre, uno studio con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) condotto su pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

Efficacia clinica
In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p = 0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In pazienti con mania od episodio misto di disturbo bipolare, olanzapina ha dimostrato un'efficacia superiore sia al placebo che al valproato nel ridurre i sintomi della mania per oltre 3 settimane. olanzapina ha dimostrato anche risultati di efficacia comparabili ad aloperidolo in termini di rapporto dei pazienti che hanno conseguito 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) è stata superiore nel determinare una riduzione dei sintomi della mania dopo 6 settimane rispetto alla monoterapia con litio o valproato.

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

In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniacale che avevano conseguito la remissione con una terapia combinata di olanzapina e litio e che erano stati successivamente randomizzati ad olanzapina o litio in monoterapia, olanzapina è risultata statisticamente non inferiore al litio all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari (olanzapina 30,0 %, litio 38,3 %; p = 0,055).
In uno studio di 18 mesi in pazienti con episodio maniacale o misto stabilizzati con una terapia combinata di olanzapina e uno stabilizzatore dell'umore (litio o valproato), la terapia a lungo termine con associazione di olanzapina e litio o valproato non è risultata superiore in modo statisticamente significativo alla monoterapia con litio o valproato nel ritardare l'insorgenza di nuovi episodi bipolari, definiti sulla base di criteri diagnostici.

Popolazione pediatrica
Dati controllati di efficacia negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) sono limitati a studi a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare 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 significativamante di più rispetto agli adulti. L'entità delle variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno, colesterolo LDL, trigliceridi e dei livelli di prolattina era stata maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Non ci sono dati controllati sul mantenimento dell'effetto o sulla sicurezza nel lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'informazione sulla sicurezza nel lungo termine è essenzialmente limitata a dati in aperto, non controllati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina compressa orodispersibile è bioequivalente ad olanzapina in compresse rivestite, con una velocità e grado di assorbimento simili. Olanzapina compressa orodispersibile può essere assunta in alternativa ad olanzapina in compresse rivestite.

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

Biotrasformazione
Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

farmacologica *in vivo* rispetto all'olanzapina negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.

Eliminazione
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (> 65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 l/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli 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 causato nessun particolare profilo di reazioni avverse.

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

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min), non si é 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. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57 % dell'olanzapina radiomarcata viene eliminata con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

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 clearence 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 %).

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

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.
In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

Popolazione pediatrica
Adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni): il profilo farmacocinetico di olanzapina è simile negli adolescenti e negli adulti. Negli studi clinici, il periodo di esposizione medio di olanzapina è stato approssimativamente del 27 % più alto negli adolescenti. Differenze demografiche tra gli adolescenti e gli adulti includono un peso corporeo medio più basso ed un numero inferiore di adolescenti erano fumatori. Tali fattori probabilmente contribuiscono a un più alto periodo di esposizione medio osservato negli adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)
Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Mutagenesi
Olanzapina non risulta 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

Gelatina
Mannitolo (E421)
Aspartame (E951)
Sodiometilparaidrossibenzoato (E219)
Sodiopropilparaidrossibenzoato (E217)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister strip di alluminio, contenuti in astucci da 28, 35, 56 o 70 compresse orodispersibili per astuccio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino (FI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N° 040870255 - 5 mg - compresse orodispersibili - 28 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870267 - 5 mg - compresse orodispersibili - 35 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870279 - 5 mg - compresse orodispersibili - 56 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870281 - 5 mg - compresse orodispersibili - 70 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870293 - 10 mg - compresse orodispersibili - 28 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870305 - 10 mg - compresse orodispersibili - 35 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870317 - 10 mg - compresse orodispersibili - 56 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870329 - 10 mg - compresse orodispersibili - 70 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870331 - 15 mg - compresse orodispersibili - 28 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870343 - 15 mg - compresse orodispersibili - 35 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870356 - 15 mg - compresse orodispersibili - 56 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870368 - 15 mg - compresse orodispersibili - 70 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870370 - 20 mg - compresse orodispersibili - 28 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870382 - 20 mg - compresse orodispersibili - 35 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870394 - 20 mg - compresse orodispersibili - 56 compresse in blister Al/Al
AIC N° 040870406 - 20 mg - compresse orodispersibili - 70 compresse in blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 luglio 2011
Data del rinnovo più recente: 8 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 21/07/2019

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