

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olanzapina Sandoz 2,5 mg compresse rivestite con film  
Olanzapina Sandoz 5 mg compresse rivestite con film  
Olanzapina Sandoz 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### 2,5 mg:

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

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 74,11 mg di lattosio (come monoidrato).

#### 5 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di olanzapina.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 148,22 mg di lattosio (come monoidrato).

#### 10 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di olanzapina.

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 296,44 mg di lattosio (come monoidrato)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

#### 2,5 mg:

Di colore bianco rotonda (con diametro di circa 6,5 mm).

#### 5 mg:

Di colore bianco rotonda (con diametro di circa 8 mm), con una linea di incisione su un lato.

La compressa rivestita con film può essere divisa in dosi uguali.

#### 10 mg:

Di colore bianco rotonda (con diametro di circa 10 mm), con una linea di incisione su un lato.

La compressa rivestita con film può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Adulti

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno mostrato una risposta positiva al trattamento iniziale, la prosecuzione della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

Olanzapina è indicata per il trattamento degli episodi di mania da moderati a gravi.

Nei pazienti in cui gli episodi maniacali hanno risposto al trattamento con olanzapina, olanzapina è indicata per la prevenzione della recidiva nei pazienti affetti da disturbo bipolare (vedere paragrafo 5.1).

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

### Adulti

*Schizofrenia:* Il dosaggio iniziale raccomandato di olanzapina è 10 mg al giorno.

*Episodi di mania:* Il dosaggio iniziale è 15 mg, da somministrarsi in dose singola giornaliera in monoterapia, o 10 mg al giorno nell'ambito di una terapia combinata (vedere paragrafo 5.1).

*Prevenzione della recidiva nel disturbo bipolare:* Il dosaggio iniziale raccomandato è 10 mg al giorno. Nei pazienti che stanno ricevendo olanzapina per il trattamento degli episodi maniacali, continuare la terapia al medesimo dosaggio per prevenire la recidiva della malattia. Se si verifica un nuovo episodio maniacale, misto o depressivo, il trattamento con olanzapina deve essere continuato (ottimizzando la dose in base alle necessità), con una terapia supplementare per il trattamento dei sintomi dell'umore, come clinicamente indicato.

Durante il trattamento della schizofrenia, degli episodi di mania e della prevenzione della recidiva nel disturbo bipolare, in funzione della condizione clinica del singolo paziente, il dosaggio quotidiano può essere successivamente aggiustato entro intervalli di dose di 5-20 mg al giorno. L'incremento di dose rispetto a quella iniziale raccomandata è consigliato solo sulla base di un'adeguata valutazione clinica e deve generalmente essere effettuato a intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore. Olanzapina può essere somministrata indipendentemente dai pasti, poiché il suo assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si sospende il trattamento con olanzapina è necessario prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

In genere non è necessario adottare un dosaggio iniziale più basso (5 mg/die), ma nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, esso deve essere preso in considerazione quando i fattori clinici lo richiedano (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione renale e/o epatica*

In questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). Nei casi di insufficienza epatica di entità moderata (cirrosi di Classe A o B, secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale deve essere pari a 5 mg e gli incrementi devono essere effettuati con cautela.

#### *Fumatori*

In genere nei fumatori, rispetto ai non fumatori, non è necessario apportare alcuna variazione al dosaggio iniziale né all'intervallo di dosaggio.

Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo. È raccomandato il monitoraggio clinico e può essere preso in considerazione un aumento della dose di olanzapina, se necessario (vedere paragrafo 4.5).

Quando è presente più di un fattore che induce un rallentamento del metabolismo (paziente di sesso femminile, età avanzata, non fumatore), è necessario considerare la possibilità di diminuire la dose

iniziale. L'incremento di dose, quando indicato, deve essere effettuato con cautela in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### Popolazione pediatrica

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a 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 molti giorni, ad alcune settimane. In questo periodo i pazienti devono essere strettamente 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. In studi clinici controllati con placebo (di durata 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 di 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 riportati eventi indesiderati 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 ed instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatinofosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) 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 riportati 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.

È suggerito un monitoraggio clinico appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio la misurazione della glicemia al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, annualmente.

I pazienti trattati con un qualsiasi farmaco antipsicotico, compreso Olanzapina Sandoz, devono essere controllati per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e 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 es. al basale, 4, 8, 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni tre mesi.

### Alterazione dei lipidi

Durante studi clinici controllati con placebo nei pazienti trattati con olanzapina sono state osservate alterazioni indesiderate dei lipidi (vedere paragrafo 4.8). Le alterazioni dei lipidi devono essere trattate in maniera clinicamente appropriata, particolarmente nei pazienti dislipidemiche e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate da lipidi. I pazienti trattati con un qualsiasi farmaco antipsicotico, compreso Olanzapina Sandoz, 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 condizioni correlate.

### Funzionalità epatica

Frequentemente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT) ed aspartato transferasi (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 insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con medicinali potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi), il trattamento con olanzapina deve essere sospeso.

### Neutropenia

Si consiglia 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 e 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 riportati raramente ( $\geq 0,01\%$  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]  $\geq 500$  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 ( $\geq 0.1\%$ ,  $< 1\%$ ) è stata riportata un'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 sul Sistema Nervoso Centrale (SNC)

A causa degli effetti primari di olanzapina sul SNC, si raccomanda cautela quando il medicinale 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 è stata riscontrata non 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 trattati è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

#### Morte cardiaca improvvisa

Nelle segnalazioni postmarketing, in pazienti trattati con olanzapina è stato riportato l'evento di morte cardiaca improvvisa. In uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, nei pazienti trattati con olanzapina il rischio di morte cardiaca improvvisa presunta è stato circa 2 volte quello riscontrato nei pazienti non in trattamento con antipsicotici. Nello studio, il rischio con olanzapina è stato paragonabile al rischio valutato in un'analisi che raggruppava gli antipsicotici atipici.

#### Popolazione pediatrica

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

Olanzapina Sandoz contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Sono stati eseguiti studi di interazione solo negli adulti.

#### Potenziali interazioni che influenzano gli effetti di olanzapina

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

#### Induzione del CYP1A2

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

#### Inibizione del CYP1A2

Fluvoxamina, uno specifico inibitore del CYP1A2, ha dimostrato di essere in grado di inibire significativamente il metabolismo di olanzapina. In seguito a somministrazione di fluvoxamina, l'incremento medio della  $C_{max}$  di olanzapina è stato del 54% nelle donne non fumatrici e del 77% nei maschi fumatori, mentre l'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato rispettivamente del 52% e del 108%. Nei pazienti che stanno ricevendo fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, per esempio ciprofloxacina, è possibile considerare l'opportunità di iniziare il trattamento con olanzapina a dosi più basse. Se si inizia un trattamento con un inibitore del CYP1A2, deve essere valutata una riduzione del dosaggio di olanzapina.

#### Riduzione della biodisponibilità

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

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

### Poteniali interazioni di olanzapina con altri prodotti medicinali

Olanzapina potrebbe antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

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

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

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

### Attività generale del SNC

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

L'uso contemporaneo di olanzapina con medicinali anti-parkinsoniani nei pazienti con morbo di Parkinson e demenza non è raccomandato (vedere il paragrafo 4.4.)

### Intervallo QTc

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

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

### Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sulle donne durante la gravidanza. Le pazienti devono essere informate di avvisare il proprio medico nel caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se i benefici previsti giustificano il rischio potenziale per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, o disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

### Allattamento

Da uno studio condotto su donne sane durante il periodo di allattamento, olanzapina viene escreta nel latte materno. In condizioni di stadio stazionario l'esposizione media del lattante (mg/kg) è stata valutata all'1,8% della dose materna di olanzapina (mg/kg). Le pazienti devono essere avvisate di non allattare al seno durante la terapia con l'olanzapina.

### Fertilità

Sono sconosciuti gli effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3 per le informazioni precliniche).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Poiché olanzapina può provocare sonnolenza e capogiri, è necessario raccomandare ai pazienti di prestare molta attenzione nell'usare macchinari, compresi gli autoveicoli.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

##### *Adulti*

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

##### Elenco in tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca le reazioni avverse e gli esami di laboratorio osservate a seguito di segnalazioni spontanee e durante gli studi clinici. Per ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera:

molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

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
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
		Ipersensibilità <sup>11</sup>		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
Aumento di peso <sup>1</sup>	Aumentati livelli di colesterolo <sup>2,3</sup> Aumentati livelli di glucosio <sup>4</sup> Aumentati livelli dei trigliceridi <sup>2,5</sup> Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete, occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere il paragrafo 4.4) <sup>11</sup>	Ipotermia <sup>12</sup>	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				



Sonnolenza	Capogiri Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	Crisi epilettiche in cui nella maggior parte dei casi venivano segnalati una storia di crisi epilettiche o la presenza di fattori di rischio per la comparsa di crisi epilettiche <sup>11</sup>  Distonia (inclusa la crisi oculogira) <sup>11</sup>  Discinesia tardiva <sup>11</sup>  Amnesia <sup>9</sup>  Disartria  Balbuzie <sup>11</sup> Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4) <sup>12</sup> Sintomi da sospensione <sup>7,12</sup>	
<b>Patologie cardiache</b>				
		Bradycardia Prolungamento dell'intervallo QT <sub>c</sub> (vedere il paragrafo 4.4)	Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere il paragrafo 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione ortostatica <sup>10</sup>		Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
		Epistassi <sup>9</sup>		
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti costipazione e bocca secca	Distensione addominale <sup>9</sup> Ipersecrezione salivare	Pancreatite <sup>11</sup>	

<b>Patologie epatobiliari</b>				
	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		Epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi) <sup>11</sup>	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia		Reazione da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiolisi <sup>11</sup>	
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
		Incontinenza urinaria Ritenzione urinaria Difficoltà ad iniziare la minzione <sup>11</sup>		
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>				
				Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				
	Disfunzione erettile nei maschi Diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine	Amenorrea Ingrossamento del seno Galattorrea nelle femmine Ginecomastia/ingrossamento del seno nei maschi	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
	Astenia Affaticamento Edema Piressia <sup>10</sup>			
<b>Esami diagnostici</b>				

Aumentati livelli di prolattinemia <sup>8</sup>	Aumento della fosfatasi alcalina <sup>10</sup>  Alta creatinfosfochinasi <sup>1</sup>  Alta gamma glutamiltransferasi <sup>10</sup>  Acido urico alto <sup>10</sup>	Aumento della bilirubina totale		
-------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------	--	--

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

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

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

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

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

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

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

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Evento avverso identificato da studi clinici nel Database Integrato di Olanzapina.

<sup>10</sup> Come valutato da valori misurati dagli studi clinici nel Database Integrato di Olanzapina.

<sup>11</sup> Evento avverso identificato da segnalazioni spontanee post-marketing con la frequenza determinata utilizzando il Database Integrato di Olanzapina.

<sup>12</sup> Evento avverso identificato da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza stimata al limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% utilizzando il Database Integrato di Olanzapina.

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

La percentuale dei pazienti che avevano variazioni avverse clinicamente significative nell'aumento di peso, del 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 popolazioni speciali

In studi clinici su pazienti anziani con demenza, il trattamento con olanzapina è stato associato con una più alta incidenza di decessi e di 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 maggiore frequenza che con placebo.

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

#### Popolazione pediatrica

Olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. Sebbene non sono 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 segnalate con maggiore frequenza nei pazienti adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) rispetto ai pazienti adulti o reazioni avverse identificate esclusivamente durante studi clinici a breve termine su pazienti adolescenti. Un aumento di peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) sembra verificarsi più comunemente nella popolazione adolescente rispetto agli adulti per esposizioni simili. L'entità dell'aumento di peso e la percentuale di pazienti

adolescenti che presentavano un aumento di peso clinicamente significativo sono risultati maggiori nell'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane) che in quella a breve termine.

Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera:

molto comune ( $\geq 1/10$ ),

comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

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

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

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

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

<sup>16</sup> 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

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

Altre sequele del sovradosaggio clinicamente importanti comprendono delirio, convulsioni, coma, possibile sindrome maligna neurolettica, depressione respiratoria, aspirazione, ipertensione o ipotensione, aritmie cardiache (<2% dei casi di sovradosaggio) e arresto cardiorespiratorio. Sono stati riportati esiti fatali anche per sovradosaggi acuti di limitata entità (fino a 450 mg), ma è stata riportata anche sopravvivenza dopo un 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 (per esempio lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo). La contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, diazepine, oxazepine, tiazepine e oxepine.  
Codice ATC: N05A H03.

### Effetti farmacodinamici

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

Nel corso di studi preclinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ( $K_i$ ; <100 nM) per i recettori della serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, per i recettori della dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>), e per quelli adrenergici alfa<sub>1</sub> e istaminici H<sub>1</sub>. Studi comportamentali sugli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di legami recettoriali sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia *in vitro* sia nei modelli *in vivo* una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> rispetto a quelli dopaminergici D<sub>2</sub>. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (un test indicativo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessi (un risultato indicativo di effetti indesiderati di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

Nel corso di uno studio PET (tomografia a emissioni di positroni) condotto su volontari sani con una dose singola per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5HT<sub>2A</sub> superiore a quello dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Inoltre, uno studio SPECT (tomografia computerizzata a emissione di un singolo fotone) condotto su pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che

rispondono a olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D<sub>2</sub> inferiore a quello dei pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici e a risperidone e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono a clozapina.

### Efficacia clinica

In studi clinici controllati (2:2 vs placebo e 2:3 vs farmaco di confronto) condotti su oltre 2900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva sia negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi sia quelli negativi.

In uno studio comparativo multinazionale in doppio cieco su schizofrenia, disturbi schizoaffettivi e patologie correlate, effettuato su 1481 pazienti con sintomi depressivi associati di grado diverso (valore basale medio 16,6 sulla scala di valutazione della depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi secondaria prospettiva volta a determinare il rateo di variazione dell'umore tra basale e endpoint ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (P=0,001) a favore di olanzapina (-6,0) rispetto ad aloperidolo (-3,1).

Nei pazienti affetti da mania o da episodi misti di disturbo bipolare, olanzapina ha dimostrato un'efficacia superiore sia al placebo sia a valproato semisodico (divalproex) nel ridurre i sintomi maniaci per oltre 3 settimane. Olanzapina ha anche dimostrato risultati di efficacia comparabili ad aloperidolo in termini di proporzione di pazienti che hanno sperimentato una remissione sintomatica della mania e della depressione dopo 6 e 12 settimane. In uno studio di terapia combinata su pazienti trattati con litio o valproato per un minimo di 2 settimane, l'aggiunta di 10 mg di olanzapina (terapia combinata con litio o valproato) ha determinato dopo 6 settimane una maggiore riduzione dei sintomi della mania rispetto alla monoterapia con litio o valproato.

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

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

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

### Popolazione pediatrica

Dati di efficacia controllati negli adolescenti (età compresa tra 13 e 17 anni) sono limitati a studi di efficacia a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare di tipo I (3 settimane), i cui studi hanno coinvolto meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata usata con dosaggio flessibile, partendo con 2,5 e aumentando fino a 20 mg/die. Durante il trattamento con olanzapina gli adolescenti sono aumentati di peso in modo significativamente maggiore rispetto agli adulti. L'entità delle variazioni a digiuno di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e prolattina

(vedere i paragrafi 4.4 e 4.8) sono stati maggiori negli adolescenti che negli adulti. Non sono disponibili dati controllati sul mantenimento dell'effetto o sulla sicurezza a lungo termine (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8). Le informazioni sulla sicurezza a lungo termine sono principalmente limitate a dati aperti, non controllati.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

A concentrazioni sieriche variabili tra 7 e 1000 ng/ml, olanzapina si lega alle proteine plasmatiche per il 93%, principalmente all'albumina e all'alfa<sub>1</sub> 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-desmetil e 2-idrossimetil, entrambi i quali, negli studi su animali, hanno dimostrato una minore attività farmacologica *in vivo* rispetto a olanzapina. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.

### Eliminazione

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

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

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

### Compromissione renale

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

### Compromissione epatica

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



C'erano più fumatori tra i soggetti con cirrosi (4/6; 67 %) che tra i soggetti senza disfunzione epatica (0/3; 0 %).

#### *Fumo*

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

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

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

#### *Tossicità acuta (a dose singola)*

Nei roditori i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze a elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremore, 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 sono state tollerate singole dosi orali fino a 100 mg/kg senza mortalità; sono stati osservati segni clinici quali sedazione, atassia, tremore, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi e anoressia. Nelle scimmie singole dosi orali fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, a dosaggi più alti, a uno stato di semi-incoscienza.

#### *Tossicità a dosi ripetute*

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino a un anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati depressione del sistema nervoso centrale, effetti di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si è sviluppata tolleranza. Ai dosaggi più elevati i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Tra gli effetti reversibili, compatibili con un aumento della prolattina nei ratti, sono stati osservati una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie e alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

#### *Tossicità ematologica*

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici di tutte le specie animali, compresa una riduzione dei leucociti circolanti, risultata essere dose-correlata nei topi e aspecifica nei ratti; tuttavia non è stato riscontrato alcun segno di tossicità midollare. In alcuni cani trattati con 8 o 10 mg/kg al giorno si sono sviluppate neutropenia, trombocitopenia e anemia reversibili (l'esposizione totale di olanzapina [area sotto la curva – AUC] è risultata da 12 a 15 volte più elevata 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 riproduttiva

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

### Mutagenesi

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

### Carcinogenesi

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Lattosio (come monoidrato)  
Idrossipropilcellulosa  
Crospovidone  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento della compressa*

Alcol polivinilico  
Macrogol 3350  
Titanio diossido (E171)  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

N. A.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Flacone HDPE

Condizioni di validità dopo prima apertura: 6 mesi

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Condizioni di conservazione dopo prima apertura del flacone HDPE: Non conservare al di sopra dei 25°C

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

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister AL/AL e inserite in un astuccio o confezionate in un flacone HDPE con essiccante nel tappo.

Confezioni:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100, 500 compresse rivestite con film.

Flacone HDPE: 50, 100, 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Sandoz S.p.A. Largo U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

“2,5 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333015  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333027  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333039  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333041  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333054  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333066  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 35 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333078  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333080  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333092  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333104  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 70 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333116  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333128  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333130  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333142  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in flacone HDPE AIC n. 040333155  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 040333167  
“2,5 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in flacone HDPE AIC n. 040333179  
“5 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333181  
“5 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333193  
“5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333205  
“5 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333217  
“5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333229  
“5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333231  
“5 mg compresse rivestite con film” 35 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333243  
“5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333256  
“5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333268  
“5 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333270  
“5 mg compresse rivestite con film” 70 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333282  
“5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333294  
“5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333306  
“5 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333318  
“5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in flacone HDPE AIC n. 040333320  
“5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 040333332  
“5 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in flacone HDPE AIC n. 040333344

“10 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333357  
“10 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333369  
“10 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333371  
“10 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333383  
“10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333395  
“10 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333407  
“10 mg compresse rivestite con film” 35 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333419  
“10 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333421  
“10 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333433  
“10 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333445  
“10 mg compresse rivestite con film” 70 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333458  
“10 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333460  
“10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333472  
“10 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in blister AL/AL AIC n. 040333484  
“10 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in flacone HDPE AIC n. 040333496  
“10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 040333508  
“10 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in flacone HDPE AIC n. 040333510

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

Data della prima autorizzazione: 19 Luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 16 Gennaio 2013

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