

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film da 2,5 mg:

Compressa rivestita con film rotonda, biconvessa, di colore bianco con un diametro di 6 mm e marcatura "O" su di un lato.

Compressa rivestita con film da 5 mg:

Compressa rivestita con film rotonda, biconvessa, di colore bianco con un diametro di 8 mm e marcatura "O1" su di un lato.

Compressa rivestita con film da 10 mg:

Compressa rivestita con film rotonda, biconvessa, di colore bianco con un diametro di 10 mm e marcatura "O3" su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Olanzapina è efficace nel mantenimento dei progressi clinici nella terapia a lungo termine in pazienti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale.

Olanzapina è indicata nel trattamento di episodio di mania da moderato a grave.

Nei pazienti per i quali l'episodio di mania ha risposto al trattamento con olanzapina, l'olanzapina è indicata per la prevenzione della recidiva nei pazienti con disturbo bipolare (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Schizofrenia: la dose iniziale raccomandata di olanzapina è di 10 mg/die.

Episodio di mania: la dose iniziale è di 15 mg in unica soluzione giornaliera in monoterapia oppure 10 mg al giorno in terapia combinata (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione della recidiva nel disturbo bipolare: la dose iniziale raccomandata equivale a 10 mg al giorno. Nei pazienti che abbiano preso olanzapina nel trattamento dell'episodio di mania, la terapia per la prevenzione della recidiva deve essere proseguita alla stessa dose. Nel caso sopravvenga un nuovo episodio maniaco, misto o depressivo, il trattamento con olanzapina deve essere proseguito (al bisogno con ottimizzazione della dose) in abbinamento ad una terapia supplementare per il trattamento dei sintomi dell'umore, come da indicazione clinica.

Durante il trattamento della schizofrenia, dell'episodio di mania e per la prevenzione di recidiva nel disturbo bipolare il dosaggio giornaliero può essere aggiustato in seguito sulla base dello stato clinico individuale nell'ambito di 5/20 mg/die. Un incremento ad una dose maggiore di quella iniziale raccomandata viene consigliato solo dopo adeguata rivalutazione clinica ed avviene in genere ad intervalli non inferiori alle 24 ore.

Olanzapina può venire somministrata dopo i pasti, in quanto il suo assorbimento non viene influenzato dal cibo. Si tenga conto di una dismissione graduale della dose nel caso di interruzione di olanzapina.

Popolazioni speciali

Anziani

Una dose iniziale inferiore (5 mg/die) non è indicata di regola, ma deve essere presa in considerazione per i pazienti di 65 anni ed oltre, quando fattori clinici lo giustificano (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione della funzionalità renale e/o epatica

Una dose iniziale più bassa (5 mg) deve essere presa in considerazione per questi pazienti. Nei casi di moderata insufficienza epatica (cirrosi, classificazione Child-Pugh A o B) la dose iniziale deve essere di 5 mg ed essere aumentata solo con prudenza.

Fumatori

La dose iniziale e l'estensione della dose di regola non ha bisogno di essere modificata nei non fumatori rispetto ai fumatori. Il metabolismo di olanzapina può essere indotto dal fumo. È raccomandato un monitoraggio clinico e può essere considerato un aumento della dose di olanzapina se necessario (vedere paragrafo 4.5).

Quando più di un fattore sia presente atto a procurare un metabolismo rallentato (sesso femminile, età geriatrica, stato di non fumatore), si consideri la diminuzione della dose iniziale. L'incremento posologico, quando indicato, in questi pazienti deve essere conservativo (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non si raccomanda l'impiego di olanzapina in bambini ed adolescenti con meno di 18 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia. In studi a breve termine su pazienti adolescenti sono stati ravvisati un maggior numero di aumento di peso e di alterazioni dei lipidi e della prolattina rispetto a 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.

Olanzapina EG contiene lecitina di soia e non deve essere somministrata a pazienti che sono ipersensibili alle arachidi o alla soia.

Pazienti a rischio riconosciuto di glaucoma ad angolo stretto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nel trattamento antipsicotico il miglioramento della condizione clinica del paziente può necessitare da parecchi giorni ad alcune settimane. I pazienti devono essere attentamente monitorati in questo periodo.

Psicosi correlata a demenza e/o disturbi del comportamento

Olanzapina non è raccomandata per l'uso in pazienti con demenza e/o dei disturbi comportamentali a causa di un incremento della mortalità e del rischio di evento cerebrovascolare. In studi clinici controllati verso placebo (durata 6-12 settimane) di pazienti anziani (età media 78 anni) con psicosi correlata a demenza e/o disturbi comportamentali si è rilevato un incremento doppio dell'incidenza di mortalità in pazienti trattati con

olanzapina rispetto a pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3.5% contro 1.5%). La maggiore incidenza della mortalità non è stata associata alla dose di olanzapina (dose media giornaliera 4.4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti ad una maggiore mortalità includono l'età > 65 anni, disfagia, sedazione, malnutrizione e disidratazione, condizione polmonare (per es. polmonite, con o senza aspirazione) oppure concomitante uso di benzodiazepine. In ogni modo l'incidenza della mortalità è risultata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto a quelli trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici sono stati riportati eventi avversi cerebrovascolari (CVAE per es. colpo apoplettico, attacco ischemico transitorio) inclusi casi fatali. Si è rilevato un incremento di 3 volte di CVAE nei pazienti trattati con olanzapina rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 1.3% contro 0.4%). Tutti i pazienti trattati con olanzapina o placebo che avevano subito un evento cerebrovascolare, avevano fattori di rischio preesistenti. L'età > 75 anni e la demenza vascolare/di tipo misto sono state identificate come fattori di rischio per CVAE in combinazione al trattamento con olanzapina. L'efficacia di olanzapina non è stata accertata in questi studi.

Malattia di Parkinson

L'impiego di olanzapina nel trattamento della psicosi associata ad agonista dopaminergico in pazienti con malattia di Parkinson non viene raccomandato. In studi clinici il peggioramento della sintomatologia del Parkinson e delle allucinazioni è stato riferito molto comunemente e con maggiore frequenza che con placebo (vedere paragrafo 4.8), e olanzapina non si è dimostrata più efficace del placebo nel trattamento dei sintomi psicotici. In questi studi ai pazienti veniva inizialmente richiesto di mantenere stabile la dose efficace più bassa del farmaco anti-Parkinson (agonista dopaminergico) e di mantenere lo stesso farmaco anti-Parkinson e la stessa posologia per tutto lo studio. Olanzapina è stata introdotta a 2,5 mg/die e titolata fino ad un massimo di 15 mg/die a giudizio del ricercatore.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

La SNM è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata ai farmaci antipsicotici. Casi rari riferiti come SNM sono anche stati riportati in associazione a olanzapina. Manifestazioni cliniche di SNM sono iperpiressia, rigidità muscolare, stato mentale alterato ed evidenza di instabilità del sistema nervoso autonomo (polso o pressione sanguigna irregolari, tachicardia, diaforesi e aritmia cardiaca).

Ulteriori sintomi possono includere elevata creatinofosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM o presenta febbre alta inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti i medicinali antipsicotici, compresa olanzapina, devono essere interrotti.

Iperglicemia e diabete

Iperglicemia e/o sviluppo oppure esacerbazione di diabete occasionalmente associati a chetoacidosi o coma sono stati riferiti non comunemente, incluso qualche caso mortale (vedere paragrafo 4.8). In qualche caso è stato riferito un antecedente aumento di peso, che può essere un fattore predisponente.

Si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico in conformità con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio la misurazione della glicemia al basale, 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e successivamente ogni anno. I pazienti in trattamento con agenti antipsicotici, inclusa olanzapina, devono essere monitorati per segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per lo sviluppo del diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico. Il peso deve essere regolarmente monitorato, ad esempio 4, 8 e 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e successivamente ogni trimestre.

Alterazioni dei lipidi

Nel corso di studi clinici controllati verso placebo si sono osservate alterazioni indesiderate dei livelli lipidici in pazienti trattati con olanzapina (vedere paragrafo 4.8). Le alterazioni dei lipidi devono essere trattate in maniera clinicamente adeguata, in particolare in pazienti dislipidemiche ed in pazienti con fattori di rischio per disturbi lipidici. Si deve monitorare regolarmente i livelli lipidici in pazienti in trattamento con qualsiasi medicinale antipsicotico, incluso olanzapina, in conformità con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio al basale, 12 settimane dopo l'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 consiglia cautela e di effettuare 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 farmaci potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (incluso il danno epatico epatocellulare, colestatico o misto) il trattamento con olanzapina deve essere sospeso.

Neutropenia

Si consiglia cautela nei pazienti con bassa conta di leucociti e/o neutrofili di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono farmaci notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia o 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).

Sospensione del trattamento

In seguito alla sospensione improvvisa di olanzapina sono stati riportati raramente ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) sintomi acuti quali sudorazione, insonnia, tremori, 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 a medicinali notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesiemia.

Tromboembolismo

La temporale associazione tra il trattamento con olanzapina e tromboembolismo venoso è stato riportato con frequenza non comune ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$). Non è stata stabilita una causa tra la manifestazione di tromboembolismo venoso e il trattamento con olanzapina. Tuttavia, dal momento che pazienti con schizofrenia presentano spesso fattori di rischio acquisiti per il tromboembolismo venoso, devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per il tromboembolismo venoso, ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti, e devono essere assunte misure preventive.

Attività generale del SNC

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere *in vitro* un'attività dopamino-antagonista, il farmaco 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 farmaco. Tali manifestazioni

sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

Ipotensione posturale

In studi clinici con olanzapina condotti 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

Durante segnalazioni post-marketing con olanzapina, l'evento della morte cardiaca improvvisa è stata riportata in pazienti trattati con olanzapina. In uno studio retrospettivo di coorte osservazionale, il rischio di una presunta morte cardiaca improvvisa nei pazienti trattati con olanzapina è stato di circa il doppio del rischio nei pazienti che non utilizzano antipsicotici. Nello studio, il rischio con olanzapina era paragonabile al rischio con antipsicotici atipici inclusi in un'analisi combinata.

Popolazione pediatrica

Olanzapina non è indicata per l'uso nei bambini e negli adolescenti. Gli studi condotti su pazienti con un'età compresa tra 13-17 anni hanno mostrato diverse reazioni avverse, tra cui aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumento dei livelli di prolattina. (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Lattosio

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

Lecitina di soia

Questo medicinale contiene lecitina di soia che potrebbe essere una fonte di proteine della soia e pertanto non deve essere preso da pazienti allergici alla soia o alle arachidi a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità. Sono state osservate reazioni allergiche incrociate tra i semi di soia e le arachidi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati condotti studi di interazione solo con gli adulti.

Potenziati interazioni con effetto sull'olanzapina

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

Induzione del CYP1A2

Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo e dalla carbamazepina, che possono portare ad una riduzione delle concentrazioni di olanzapina. È 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

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

È richiesta cautela nei pazienti che consumano alcool o sono in trattamento con farmaci che possono causare la depressione del sistema nervoso centrale.

Non si raccomanda l'uso concomitante di olanzapina e farmaci antiparkinsoniani in pazienti con Malattia di Parkinson e demenza (vedere paragrafo 4.4).

Intervallo QTc

È richiesta cautela nei casi in cui olanzapina viene somministrato contemporaneamente a farmaci noti per aumentare l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti sono pregate di informare immediatamente il medico se restano incinte o intendono iniziare una gravidanza durante il 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 effetti indesiderati tra cui sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare in gravità durata dopo il parto. Sono state riportate segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbi nell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento

In uno studio effettuato su donne sane durante il periodo di allattamento al seno, olanzapina è stata eliminata nel latte materno. Allo steady state l'esposizione media del lattante (in mg/kg) è stata valutata essere l'1,8% della dose materna di olanzapina (in mg/kg). Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

Fertilità

Non sono noti effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3 per i dati preclinici di sicurezza).

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo 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

Riassunto del profilo di sicurezza

Adulti

Gli effetti indesiderati più comuni (riscontrati nel $\geq 1\%$ dei pazienti) associati all'uso di olanzapina durante gli studi clinici, sono stati sonnolenza, aumento ponderale, eosinofilia, aumento dei livelli di prolattina,

colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiri, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumento transitorio e asintomatico delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento, piressia, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento dell'acido urico, aumento della creatinfosfochinasi e edema.

Elenco delle reazioni avverse

La seguente tabella riporta le reazioni avverse e le indagini di laboratorio derivanti da segnalazioni spontanee e dagli studi clinici. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: eosinofilia, leucopenia¹⁰, neutropenia¹⁰

Raro: trombocitopenia¹¹

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità¹¹

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: aumento di peso¹

Comune: elevati livelli di colesterolo^{2,3}, elevati livelli di glucosio⁴, elevati livelli di trigliceridi^{2,5}, glicosuria, aumento dell'appetito

Non comune: sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associato a cheto acidosi o coma, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.4)¹¹

Raro: ipotermia¹²

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza

Comune: capogiri, acatisia⁶, parkinsonismo⁶, discinesia⁶

Non comune: convulsioni, per lo più in presenza di anamnesi di convulsione o fattori di rischio per le crisi convulsive¹¹, distonia (incluso oculogiro)¹¹, discinesia tardiva¹¹, amnesia⁹, disartria, sindrome delle gambe senza riposo

Raro: sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4)¹², sintomi da sospensione^{7,12}

Patologie cardiache

Non comune: bradicardia, prolungamento del QTc (vedere paragrafo 4.4)

Raro: tachicardia ventricolare/fibrillazione, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4)¹¹

Patologie vascolari

Molto comune: ipotensione ortostatica¹⁰

Non comune: tromboembolismo (incluso embolia polmonare e trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: epistassi⁹

Patologie gastrointestinali

Comune: effetti anticolinergici medi transitori, inclusi stipsi e bocca secca

Non comune: distensione addominale⁹

Raro: pancreatite¹¹

Patologie epatobiliari

Comune: aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)

Raro: epatite (incluso danno epatico epatocellulare, colestatico o misto)¹¹

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea

Non comune: reazione di fotosensibilità, alopecia

Non nota: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia⁹

Raro: rabdomiolisi¹¹

Patologie renali e urinarie

Non comune: incontinenza urinaria, ritenzione urinaria, difficoltà ad iniziare la minzione¹¹

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

Non nota: sindrome da sospensione neonatale del farmaco (vedere paragrafo 4.6)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: disfunzione erettile negli uomini, diminuzione della libido in donne e uomini

Non comune: amenorrea, ingrossamento del seno, galattorrea nelle donne, ginecomastia/ingrossamento del seno negli uomini

Raro: priapismo¹²

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, affaticamento, edema, piressia¹⁰

Esami diagnostici

Molto comune: elevati livelli plasmatici di prolattina⁸

Comune: aumento della fosfatasi alcalina¹⁰, aumento della creatinfosfochinasi¹¹, aumento della Gamma-glutamilttransferasi¹⁰, aumento dell'acido urico¹⁰

Non comune: 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. In seguito al trattamento a breve termine (durata mediana 47 giorni), aumento di peso $\geq 7\%$ dal valore basale del peso corporeo è stato molto comune (22.2%), $\geq 15\%$ è stato comune (4.2%) e $\geq 25\%$ è stato non comune (0.8%). È stato molto comune (64.4%, 31.7% e 12.3% rispettivamente) un aumento di peso nei pazienti del $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ al basale con una terapia a lungo termine (almeno 48 settimane).

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

⁴ Osservato per valori normali a digiuno al basale ($< 5,56$ mmol/l) che diventavano elevati (≥ 7 mmol/l). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli di glicemia a digiuno da borderline al basale ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) 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 Negli studi clinici l'incidenza di parkinsonismo e distonia è stata numericamente maggiore nei pazienti trattati con olanzapina, tuttavia la differenziazione dal placebo non è stata statisticamente significativa. 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 Sono stati riportati sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea e vomito in seguito ad interruzione brusca del trattamento con olanzapina.

⁸ In studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno oltrepassato il limite del range normale in circa il 30% dei pazienti trattati con olanzapina con valori normali di prolattina al basale. Nella maggior parte di questi pazienti gli aumenti sono generalmente medi e rimangono al di sotto di due volte il limite superiore del normale range.

⁹ Eventi avversi identificati dagli studi clinici nel Database Integrato dell'Olanzapina.

¹⁰ Come valutato dai valori misurati dei test clinici nel Database Integrato dell'Olanzapina.

¹¹ Evento avverso identificato dalla segnalazione spontanea post-marketing con frequenza determinata usando il Database Integrato dell'Olanzapina.

¹² Evento avverso identificato dalla segnalazione spontanea post-marketing con frequenza stimata al limite superiore 95% dell'intervallo di confidenza usando il Database Integrato dell'Olanzapina.

Esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane)

La proporzione di pazienti che hanno sperimentato alterazioni clinicamente significative relativamente a peso, glucosio, colesterolo totale/LDL/HDL o trigliceridi è aumentata con il tempo. Nei pazienti adulti che hanno completato un ciclo di terapia di 9-12 mesi, il tasso di crescita della glicemia media è rallentato dopo circa 6 mesi.

Informazioni supplementari relative a popolazioni speciali

In studi clinici su pazienti anziani con demenza, il trattamento con olanzapina è stato associato con una più alta incidenza di decessi ed eventi avversi cerebrovascolari rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.4).

In questo gruppo di pazienti effetti indesiderati molto comuni associati con l'uso di olanzapina sono stati i disturbi della deambulazione e le cadute. Comunemente sono stati osservati infezioni polmonari, aumento della temperatura corporea, letargia, eritema, allucinazioni visive ed incontinenza urinaria.

In studi clinici su pazienti con psicosi indotta da farmaci (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. Comunemente 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 ≥ 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 indicata per l'uso nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni di età. Benché non siano stati condotti studi clinici di comparazione tra adolescenti ed adulti, i dati derivanti da studi condotti su adolescenti sono stati comparati con quelli derivanti da studi condotti sulla popolazione adulta.

La seguente tabella riassume le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza nei pazienti adolescenti (dai 13-17 anni) rispetto ai pazienti adulti oppure le reazioni avverse identificate solo durante studi clinici a breve termine nei pazienti adolescenti. Un aumento di peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$) sembra verificarsi più frequentemente nella popolazione adolescente rispetto a quella adulta in seguito ad esposizioni comparabili. La portata dell'aumento ponderale e la percentuale di pazienti adolescenti che hanno sperimentato l'aumento di peso sono risultate maggiori dopo un'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane) piuttosto che dopo un'esposizione a breve termine.

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come segue:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: aumento di peso ¹³ , elevati livelli di trigliceridi ¹⁴ , aumento dell'appetito Comune: elevati livelli di colesterolo ¹⁵
Patologie del sistema nervoso <i>Molto comune:</i> sedazione (inclusi: ipersonnia, letargia, sonnolenza)
Patologie gastrointestinali <i>Comune:</i> bocca secca
Patologie epatobiliari <i>Molto comune:</i> aumento delle transaminasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
Esami diagnostici Molto comune: diminuzione della bilirubina totale, aumento GGT, elevati livelli di prolattina nel plasma ¹⁶

¹³ In seguito al trattamento a breve termine (durata mediana 22 giorni), è stato molto comune (40.6%) un aumento di peso $\geq 7\%$ del peso corporeo al basale (kg), è stato comune (7.1%) un aumento $\geq 15\%$ del peso corporeo al basale ed è stato comune (2.5%) un aumento $\geq 25\%$. In seguito a trattamento a lungo termine (almeno 24 settimane), si è riscontrato un aumento del peso corporeo $\geq 7\%$ dal basale nell'89,4%, un aumento del peso corporeo $\geq 15\%$ nel 55.3% e un aumento del peso corporeo $\geq 25\%$ nel 29.1%.

¹⁴ Osservato per valori normali a digiuno al basale ($< 1,016$ mmol/l) che diventavano elevati ($\geq 1,467$ mmol/l) e cambiamenti 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).

¹⁵ Sono stati comuni i cambiamenti nei livelli di colesterolemia a digiuno da normale al basale ($< 4,39$ mmol/l) ad elevati ($\geq 5,17$ mmol/l). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli di colesterolemia a digiuno da borderline al basale ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) ad elevati ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Incrementi dei livelli plasmatici di prolattina sono stati osservati nel 47,4% dei pazienti adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

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

Altre sequele del sovradosaggio clinicamente importanti comprendono delirio, convulsioni, 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. È necessario monitorare l'attività cardiovascolare per riconoscere eventuali aritmie. Un'attenta supervisione medica e un monitoraggio continuo dovrebbero essere eseguiti fino ad un completo recupero del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, diazepine, oxazepine, tiazepine e ossepine;
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 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; della dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; per i recettori colinergici di tipo muscarinico M₁-M₅; per quelli adrenergici α_1 ed istaminici H₁. Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato *in vitro* una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5HT₂ rispetto a quelli dopaminergici D₂ ed *in vivo* una maggiore attività 5HT₂ piuttosto che D₂. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato, un test predittivo dell'attività antipsicotica, a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia, effetto predittivo di effetti indesiderati 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 D₂. 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 D₂ 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, due verso placebo e due su tre 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 semisodico (divalproex) 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

I dati di efficacia controllata negli adolescenti (età da 13 a 17 anni) sono limitati in studi a breve termine per la schizofrenia (6 settimane) e la mania associata a disturbo bipolare (3 settimane) col coinvolgimento di meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata impiegata con dosaggio flessibile partendo da 2,5 e raggiungendo i 20 mg/die. Durante il trattamento con olanzapina gli adolescenti aumentavano di peso in maniera significativamente maggiore rispetto agli adulti. La portata delle modifiche del colesterolo totale a digiuno, del colesterolo LDL, dei trigliceridi e della prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) era maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Non ci sono dati controllati sulla durata dell'effetto o sulla sicurezza a lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le informazioni sulla sicurezza a lungo termine sono principalmente limitate ai dati open-label e incontrollati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Olanzapina viene ben assorbita dopo somministrazione orale e raggiunge le concentrazioni plasmatiche di picco entro 5-8 ore. L'assorbimento non viene influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità orale assoluta riguardo la somministrazione endovenosa non è stata accertata.

Distribuzione

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1000 ng/ml, olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche. Olanzapina si lega principalmente all'albumina e all' α_1 glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato per mezzo di passaggi coniugativi ed ossidativi. Il maggiore metabolita in circolazione è il 10-N-glucuronide, che non passa la barriera emato-encefalica. I citocromi P450- CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-desmetile e 2-idrossimetile,

entrambi mostrano significativamente meno attività farmacologica *in vivo* rispetto ad olanzapina in studi animali. L'attività farmacologica predominante deriva dalla olanzapina madre.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale l'emivita media di eliminazione finale di olanzapina in soggetti sani variava a seconda dell'età e del sesso.

Negli anziani sani (65 e oltre) rispetto a soggetti non anziani l'emivita media di eliminazione si allungava (51.8 contro 33.8 h) e la clearance risultava ridotta (17.5 contro 18.2 l/h). La variabilità farmacocinetica osservata negli anziani è nell'ambito dei non anziani. In 44 pazienti > 65 anni di età con schizofrenia il dosaggio da 5 a 20 mg/die non è risultato associato ad alcun profilo distintivo di effetti avversi.

In soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile l'emivita media di eliminazione è risultata un po' allungata (36.7 contro 32.3 h) e la clearance ridotta (18.9 contro 27.3 l/h). Olanzapina (5-20 mg) ha comunque mostrato un profilo di sicurezza equiparabile nelle pazienti di sesso femminile (n=467) e nei pazienti di sesso maschile (n=869).

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min) rispetto a soggetti sani non si è riscontrata una differenza significativa nell'emivita media di eliminazione (37.7 contro 32.4 h) o nella clearance (21.2 contro 25.0 l/h). Uno studio sull'equilibrio di massa ha mostrato che all'incirca il 57% della olanzapina radiomarcata si trovava nelle urine, soprattutto come metabolita.

Fumatori

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media di eliminazione risultava aumentata (39,3 h) e la clearance ridotta (18,0 l/h), analogamente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 h e 14,1 l/h).

In soggetti non fumatori rispetto a fumatori (femmine e maschi) l'emivita media di eliminazione è risultata allungata (38.6 contro 30.4 h) e la clearance ridotta (18.6 contro 27.7 l/h).

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, la portata dell'impatto di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita di olanzapina è piccola in confronto alla variabilità complessiva tra 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 (da 13 a 17 anni di età): la farmacocinetica di olanzapina è simile tra adolescenti e adulti. In studi clinici l'esposizione media all'olanzapina è risultata negli adolescenti circa il 27% più alta. Le differenze demografiche tra adolescenti ed adulti comprendono un peso corporeo medio inferiore e meno adolescenti fumatori. Tali fattori probabilmente contribuiscono all'esposizione media più alta osservata negli adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di potenti composti neurolettici: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale. La dose letale media osservata è stata di circa 210 mg/kg (topi) e 175 mg/kg (ratti). I cani sopportavano dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg senza esiti letali. Manifestazioni cliniche comprendevano 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 dose ripetuta

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si è sviluppata tolleranza. Alle alte dosi i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili relativi ad un aumento

della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti dose-correlata nei topi e aspecifica nei ratti; comunque non si sono riscontrati segni di citotossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8 o 10 mg/kg al giorno (l'esposizione a olanzapina totale [area sotto la curva] è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con dose da 12 mg). Nei cani citopenici non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità riproduttiva

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con la 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.

Mutagenicità

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.

Carcinogenicità

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti si è dedotto che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2,5 mg compresse rivestite con film: 2 anni
5 mg, 10 mg compresse rivestite con film: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Confezioni blister:

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

Contenitore per compresse:

Conservare nella confezione originale. Mantenere il contenitore per compresse ermeticamente chiuso per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister (alluminio/alluminio).

Contenitori compresse (HDPE) con essiccante, chiusi con tappo (LDPE).

Confezioni:

In blister:

OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film: 7, 10, 28, 30 e 98 compresse rivestite con film

OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 112 compresse rivestite con film.

OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 e 112 compresse rivestite con film

In contenitori per compresse:

OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film: 30, 100, 500 compresse rivestite con film

OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film: 30, 100, 500 compresse rivestite con film

OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film: 30, 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

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film, 7 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089296
OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film, 10 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089017
OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film, 28 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089029
OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089031
OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film" 98 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089322
OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in flacone HDPE	AIC n. 040089207
OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film, 100 cpr in flacone HDPE	AIC n. 040089219
OLANZAPINA EG 2,5 mg compresse rivestite con film, 500 cpr in flacone HDPE	AIC n. 040089221
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 7 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089308
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 10 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089043
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 28 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089056
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089068
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 50 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089070
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 56 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089082
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 84 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089094
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 98 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089334
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 112 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089106
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in flacone HDPE	AIC n. 040089233
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 100 cpr in flacone HDPE	AIC n. 040089245
OLANZAPINA EG 5 mg compresse rivestite con film, 500 cpr in flacone HDPE	AIC n. 040089258
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 7 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089118
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 10 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089120
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 28 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089132
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089144
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 50 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089157
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 56 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089169
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 60 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089171
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 84 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089183
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 98 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089359
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 112 cpr in blister AL/AL	AIC n. 040089195

OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in flacone HDPE
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 100 cpr in flacone HDPE
OLANZAPINA EG 10 mg compresse rivestite con film, 500 cpr in flacone HDPE

AIC n. 040089260
AIC n. 040089272
AIC n. 040089284

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Luglio 2011 / 10 Gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco