

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANZAPINA EUROGENERICI 5 mg compresse orodispersibili
OLANZAPINA EUROGENERICI 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg o 10 mg di olanzapina.

Eccipienti con effetto noto: aspartame (E951) 2,8 mg e 5,6 mg rispettivamente.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

OLANZAPINA EUROGENERICI 5 mg compresse orodispersibili
Compressa rotonda, biconvessa, di colore giallo con un diametro di 6 mm e marcatura "O" su di un lato.

OLANZAPINA EUROGENERICI 10 mg compresse orodispersibili
Compressa rotonda, biconvessa, di colore giallo con un diametro di 8 mm e marcatura "O1" 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 episodi di mania da moderati a gravi.

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. Se sopravviene un nuovo episodio di mania, 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 venire aggiustato in seguito sulla base dello stato clinico dell'individuo nell'ambito di 5-20 mg/die. Un incremento ad una dose maggiore di quella iniziale raccomandata viene consigliata solo dopo adeguata rivalutazione clinica ed avvenire in genere ad intervalli non inferiori alle 24 ore. Olanzapina può venire somministrata indipendentemente dai 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.

Modo di somministrazione

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

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

Popolazioni 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 funzione 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), la diminuzione della dose iniziale deve essere presa in considerazione. L'incremento posologico, quando indicato, in questi pazienti deve essere conservativo.

Nelle situazioni in cui risultano necessari incrementi di dosaggio di 2,5 mg, deve essere usata olanzapina nella formulazione in compresse rivestite con film.

(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.
Pazienti a rischio riconosciuto di glaucoma ad angolo stretto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento della condizione clinica del paziente può richiedere da diversi giorni ad alcune settimane. In questo periodo i pazienti devono essere strettamente controllati.

Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza

Olanzapina non è raccomandata per l'uso in pazienti con psicosi correlati a demenza e/o disturbi comportamentali a causa di un aumento della mortalità e del rischio di eventi avversi cerebrovascolari (EACV). In studi clinici controllati con placebo (di durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78

anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore tra i pazienti in trattamento con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,5% vs. 1,5%). La più alta incidenza di decessi non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose giornaliera media di 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti ad un aumento di mortalità comprendono l'età superiore ai 65 anni, la disfagia, la sedazione, la malnutrizione e la disidratazione, le malattie polmonari (ad es. polmonite anche *ab ingestis*) o l'uso concomitante di benzodiazepine. Comunque, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

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

Malattia di Parkinson

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

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

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

Iperglicemia e diabete

Casi di iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di un diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale sono stati riportati con frequenza non comune (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 antipsicotico, compreso Olanzapina Eurogenerici compresse orodispersibili, devono essere controllati per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito e con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per verificare il peggioramento del controllo glicemico. Il peso deve essere regolarmente monitorato ad esempio al basale, 4, 8 e 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni tre mesi.

Alterazioni dei lipidi

Durante studi clinici controllati con placebo nei pazienti trattati con olanzapina sono state osservate alterazioni indesiderate dei lipidi (vedere paragrafo 4.8). Le alterazioni dei lipidi devono essere trattate in maniera clinicamente appropriata, particolarmente nei pazienti dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi.

I pazienti trattati con un qualsiasi medicinale antipsicotico, compreso olanzapina, devono essere monitorati regolarmente per i valori lipidici in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio al basale, 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni 5 anni.

Attività anticolinergica

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

Funzione epatica

Frequentemente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche, ALT e AST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consigliano cautela e controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di 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 cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono medicinali notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofila 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 - ≥ 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 ipomagnesiemia.

Tromboembolismo

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

Attività generale del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

A causa degli effetti primari di olanzapina sul SNC, si raccomanda cautela quando il medicinale viene assunto contemporaneamente ad alcol 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 con frequenza non comune. Nella maggioranza di questi casi, le crisi epilettiche o i fattori di rischio per la comparsa di epilessia erano descritti nell'anamnesi.

Discinesia tardiva

Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del medicinale. Tali manifestazioni

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

Ipotensione posturale

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

Morte cardiaca improvvisa

Nelle segnalazioni post-marketing, 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 tra 13 e 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, incluso aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumenti dei livelli di prolattina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Fenilalanina

OLANZAPINA EUROGENERICI compressa orodispersibile contiene aspartame (E951), che è una fonte di fenilalanina. Può causare danni alle persone con fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Popolazioni pediatriche

Sono stati condotti studi di interazione solo con gli adulti.

Poteniali 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, 52% e 108%.

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.

Poteniale capacità di olanzapina di influire su altri prodotti 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 tricyclici

(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.

Si sconsiglia l'uso concomitante di olanzapina e farmaci antiparkinsoniani in pazienti con Morbo 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 esistono studi adeguati e ben controllati su donne in stato di gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite della necessità di informare il proprio medico in caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa olanzapina), durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza i neonati devono essere monitorati attentamente.

Allattamento

In uno studio effettuato su donne sane durante il periodo di allattamento al seno, olanzapina è stata 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

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

Elenco 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 riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune (≥ 10), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Disturbi del sistema immunitario				
		Ipersensibilità ¹¹		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Aumento di peso ¹	Aumentati livelli di colesterolo ^{2,3} Aumentati livelli di glucosio ⁴ Aumentati livelli di trigliceridi ^{2,5} Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	Ipotermia ¹²	
Patologie del sistema nervoso				
Sonnolenza	Capogiro Acetisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsioni in cui, nella maggior parte dei casi, venivano riportati una storia di crisi convulsive. ¹¹ Distonia (inclusa la crisi oculogira) ¹¹ Discinesia tardiva ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4) ¹² Sintomi da sospensione ^{7,12}	
Patologie cardiache				
		Bradycardia Prolungamento QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachycardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	
Patologie vascolari				
Ipotensione ortostatica ¹⁰		Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
		Epistassi ⁹		
Patologie gastrointestinali				
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti la	Distensione addominale ⁹	Pancreatite ¹¹	

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
	stipsi e la secchezza della bocca			
Patologie epatobiliari				
	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		Epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi) ¹¹	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
	Artralgia ⁹		Rabdomiolisi ¹¹	
Patologie renali e urinarie				
		Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria, Difficoltà ad iniziare la minzione ¹¹		
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				
				Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
	Disfunzione erettile nei maschi Diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine	Amenorrea Ingrossamento del seno Galattorrea nelle femmine Ginecomastia/Ingrossamento del seno nei maschi	Priapismo ¹²	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Astenia Affaticamento Edema Piressia ¹⁰			
Esami diagnostici				
Aumentati livelli di prolattinemia ⁸	Aumento della fosfatasi alcalina ¹⁰ Aumento della creatinfosfochinasi ¹¹ Aumento della	Aumento della bilirubina totale		

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
	Gamma-glutamyltransferasi ¹⁰ Aumento dell'acido urico ¹⁰			

¹ Aumento di peso clinicamente significativo è stato osservato in tutte le categorie di Body Mass Index (BMI) presenti al basale. Dopo un trattamento a breve termine (durata media di 47 giorni),

un aumento del peso corporeo $\geq 7\%$ 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 $\geq 25\%$ 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%).

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

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

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

⁸ In studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno oltrepassato il limite superiore del range normale in circa il 30% dei pazienti trattati con olanzapina che presentavano valori normali di prolattina al basale. Nella maggior parte di questi pazienti gli aumenti sono stati generalmente lievi, e sono rimasti 2 volte al di sotto del limite superiore del range normale.

⁹ Evento avverso identificato dagli studi clinici nel Database Integrato di Olanzapina.

¹⁰ Come valutato da valori misurati dagli studi clinici nel Database Integrato di Olanzapina.

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

¹² 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 reazioni avverse clinicamente significative nell'aumento di peso, di glucosio, di colesterolo totale/LDL/HDL o di trigliceridi aumentava col tempo. Nei pazienti adulti che avevano completato 9-12 mesi di terapia, la percentuale di aumento della glicemia media si riduceva dopo circa 6 mesi.

Informazioni aggiuntive su particolari categorie di popolazioni

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

In studi clinici su pazienti con psicosi 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 ($\geq 10\%$) di tremore, secchezza della bocca, aumento dell'appetito ed aumento di peso. Frequentemente è stato riportato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento $\geq 7\%$ del peso corporeo iniziale nel 17,4% dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di 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 al di sotto dei 18 anni di età. Sebbene non siano stati effettuati studi clinici progettati per confrontare gli adolescenti con gli adulti, i dati ottenuti dagli studi su soggetti adolescenti sono stati confrontati con quelli ottenuti da studi sull'adulto.

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

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

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

¹³ Dopo un trattamento a breve termine (durata media 22 giorni) un aumento del peso corporeo (kg) $\geq 7\%$ rispetto al basale è stato molto comune (40.6%), un aumento del peso corporeo $\geq 15\%$ rispetto al basale è stato comune (7.1%) e un aumento del peso corporeo $\geq 25\%$ rispetto al basale è stato comune (2.5%). Con un'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane), il peso corporeo rispetto al basale era aumentato di un valore $\geq 7\%$ nell'89,4% dei pazienti, di un valore $\geq 15\%$ nel 55,3% dei pazienti e di un valore $\geq 25\%$ nel 29,1% dei pazienti.

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

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

¹⁶ Aumentati livelli di prolattina nel sangue sono stati riportati nel 47.4% dei pazienti adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

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

Altre sequele del sovradosaggio clinicamente importanti comprendono delirio, 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 devono essere eseguiti fino ad un completo recupero del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, diazepine, ossazepine, 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 serotonergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale. Olanzapina ha dimostrato *in vitro* una maggiore affinità per i recettori serotonergici 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 collaterali di tipo motorio. Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5HT_{2A} superiore a quello dei recettori dopaminergici 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 a 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 degli adulti. La portata delle modifiche del colesterolo totale a digiuno, del colesterolo LDL, dei trigliceridi e della prolattina (vedere paragrafo 4.4 e 4.8) era maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Non ci sono dati controllati sulla durata dell'effetto e 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

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

Assorbimento

Olanzapina 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 alla somministrazione endovenosa non è stata accertata.

Distribuzione

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 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 femmine rispetto a maschi 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 nei pazienti femmine (n=467) ed in quelli maschi (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% dell'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 (topo) e 175 mg/kg (ratto). 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 nel topo ed 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

Magnesio stearato
L-metionina
Silice colloidale anidra
Idrossipropilcellulosa (a bassa sostituzione)
Crospovidone (tipo B)
Aspartame
Cellulosa microcristallina
Gomma di Guar
Magnesio carbonato pesante
Aroma di arancia

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione blister (oPA-AI-PVC/AI) con pellicola "push-through".
Confezione blister (carta-PETP-AI/AI) con pellicola "peel-to open"

Confezioni:

per dosaggio da 5 mg:

Confezioni blister "push-through": 10, 14, 28, 30, 56, 98, 126 e 154 compresse orodispersibili.

Confezioni blister "peel-to-open" 10, 14, 28, 30, 56, 98, 126 e 154 compresse orodispersibili.

per dosaggio da 10 mg:

Confezioni blister "push-through": 10, 28, 30, 56, 60, 98, 126 e 154 compresse orodispersibili.

Confezioni blister "peel-to-open" 10, 28, 30, 56, 60, 98, 126 e 154 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 10 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771014
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 14 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771026
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 28 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771038
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 30 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771040
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 56 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771053
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 98 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771065
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 126 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771077
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 154 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771089
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 10 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771091
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 14 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771103
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 28 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771115
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 30 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771127
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 56 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771139
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 98 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771141
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 126 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771154
Olanzapina Eurogenerici 5 mg cpr orodispersibili, 154 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771166
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 10 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771178
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 28 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771180
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 30 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771192
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 56 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771204
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 60 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771216
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 98 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771228
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 126 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771230
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 154 cpr blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040771242
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 10 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771255
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 28 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771267
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 30 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771279
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 56 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771281
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 60 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771293
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 98 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771305
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 126 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771317
Olanzapina Eurogenerici 10 mg cpr orodispersibili, 154 cpr blister carta/PETP/AL/AL	AIC n. 040771329

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2017