

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arkolamyl 5 mg compresse orodispersibili

Arkolamyl 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg:

Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg di olanzapina

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa orodispersibile 57,60 mg di lattosio

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

10 mg:

Ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg di olanzapina

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa orodispersibile contiene 115,10 mg di lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

5 mg:

Compresse orodispersibili

Compresse gialle, rotonde biconvesse con un diametro di $6.0\text{mm}\pm 0.1\text{mm}$ ed uno spessore di $2.6\text{mm}\pm 0.2\text{mm}$.

10 mg:

Compresse orodispersibili

Compresse gialle, rotonde, piatte, con un diametro di $8.2\text{mm}\pm 0.1\text{mm}$ ed uno spessore di $2.4\text{mm}\pm 0.2\text{mm}$.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti

L'olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

L'olanzapina è efficace nel mantenimento del miglioramento clinico durante il proseguimento della terapia nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale.

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

Nei pazienti in cui l'episodio di mania ha risposto al trattamento con olanzapina, l'olanzapina è indicata per la prevenzione di recidive in pazienti con disturbi bipolari (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Schizofrenia: la dose iniziale raccomandata di olanzapina è 10 mg al giorno.

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

Prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare: la dose iniziale raccomandata è di 10 mg/die. Per i pazienti che hanno ricevuto olanzapina per il trattamento dell'episodio di mania, la terapia per prevenire la recidiva deve continuare con la stessa dose. Se compare un nuovo episodio di mania, misto o depressivo, il trattamento con olanzapina deve continuare (se necessario con ottimizzazione della dose), con terapia supplementare per trattare i sintomi dell'umore, secondo le indicazioni cliniche.

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

Olanzapina compressa orodispersibile è bioequivalente ad olanzapina compresse con grado di assorbimento simile. Ha lo stesso dosaggio e frequenza di somministrazione di olanzapina compresse. Le compresse orodispersibili di Arkolamyl possono essere utilizzate come alternativa ad olanzapina compresse.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

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

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

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

Fumatori

Solitamente non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dose nei non fumatori rispetto ai fumatori. Il metabolismo di olanzapina può essere indotto dal fumo. È raccomandato monitoraggio clinico e può essere necessario considerare un aumento della dose di olanzapina (vedere paragrafo 4.5).

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

Qualora si rendesse necessario un incremento della dose di 2,5 mg deve essere usata olanzapina compresse rivestite (vedere i paragrafi 4.5 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Olanzapina non è raccomandata per l'uso nei bambini e negli adolescenti minori di 18 anni a causa della mancanza di dati di sicurezza ed efficacia. Una maggior incidenza di aumento di peso, alterazioni dei lipidi e della prolattina sono state segnalate in studi a breve termine in pazienti adolescenti (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2) rispetto agli studi in pazienti adulti.

Modo di somministrazione

Uso orale

Arkolamyl deve essere messa in bocca, dove si disperde rapidamente nella saliva, in modo che possa essere facilmente ingerito. La rimozione intatta della compressa orodispersibile dalla bocca è difficile. Dal momento che la compressa orodispersibile è fragile, deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, può essere dispersa in un bicchiere pieno d'acqua o altra bevanda adatta (succo d'arancia, succo di mela, latte o caffè) immediatamente prima della somministrazione.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti a rischio noto di glaucoma ad angolo chiuso.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento della condizione clinica del paziente si osserva dopo un periodo che può variare da parecchi giorni ad alcune settimane. Durante questo intervallo di tempo i pazienti devono essere attentamente monitorati.

Psicosi dipendente da demenza e/o disturbi comportamentali

L'olanzapina non è raccomandata per l'uso in pazienti con psicosi dipendente da demenza e/o dei disturbi comportamentali a causa di un aumento della mortalità e del rischio di incidenti cerebrovascolari.

In studi clinici controllati verso placebo (6-12 settimane di durata) in pazienti anziani (età media 78 anni) con psicosi dipendente da demenza e/o con disturbi comportamentali, vi è stato un aumento nell'incidenza di 2 volte dei decessi nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,5% vs 1,5% rispettivamente). La maggior incidenza di decessi non era dipendente dalla dose di olanzapina (dose media giornaliera 4,4 mg) o dalla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti ad una maggior mortalità sono: età > 65 anni, disfagia, sedazione, malnutrizione e disidratazione, patologie polmonari (*ad es.* polmonite, con o senza aspirazione), o uso concomitante di benzodiazepine. Tuttavia, l'incidenza dei decessi è risultata maggiore nei pazienti trattati con olanzapina che in quelli trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici sono stati segnalati eventi avversi di tipo cerebrovascolare (CVAE, *ad es.* ictus, attacco ischemico transitorio) inclusi casi fatali. Si è registrato un aumento di 3 volte dei CVAE nei pazienti trattati con olanzapina rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 1,3% e 0,4%). Tutti i pazienti trattati con olanzapina e placebo che hanno presentato un CVAE avevano fattori di rischio preesistenti. L'età > 75 anni e la demenza di tipo vascolare o misto sono stati identificati come fattori di rischio per i CVAE in associazione con il trattamento con olanzapina. L'efficacia dell'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), ed 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 al

giorno e la dose modificata fino ad un massimo di 15 mg al giorno in base al giudizio dello sperimentatore.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM):

La SMN è una condizione potenzialmente a rischio per la vita, associata al trattamento con antipsicotici. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina. Le manifestazioni cliniche della SNM sono ipertensione, 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 (rabbdomiolisi) 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 sospesi.

Iperglicemia e diabete

Non comunemente è stata segnalata iperglicemia e/o un aggravamento di un diabete preesistente occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, inclusi alcuni casi ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati descritti alcuni casi in cui un precedente aumento del peso corporeo poteva costituire un fattore predisponente. E' consigliato un appropriato monitoraggio clinico in accordo alle linee guida per l'utilizzo degli antipsicotici, ad esempio misurazione della glicemia basale, 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e successivamente ogni anno. I pazienti trattati con medicinali antipsicotici, inclusa l'olanzapina, devono essere monitorati per quanto riguarda i segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e pazienti con diabete mellito o pazienti con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere regolarmente monitorati per un peggioramento del controllo glicemico. Deve essere controllato regolarmente il peso corporeo, ad esempio quello basale, 4, 8 e 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina in seguito ogni tre mesi.

Alterazioni dei lipidi

Alterazioni indesiderate dei lipidi sono state osservate in pazienti trattati con olanzapina durante studi clinici controllati con placebo (vedere al paragrafo 4.8). Le alterazioni dei lipidi devono essere gestite in un modo clinicamente appropriato, particolarmente nei pazienti dislipidemiche e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi dei lipidi. Nei pazienti trattati con medicinali antipsicotici, inclusa l'olanzapina, i valori dei lipidi devono essere monitorati regolarmente in accordo alle linee guida sull'utilizzo degli antipsicotici, ad esempio quelli basali, 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e ogni 5 anni.

Attività anticolinergica

Mentre l'olanzapina ha dimostrato di possedere attività anticolinergica *in vitro*, l'esperienza durante gli studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di eventi correlati a questa attività. Tuttavia, poiché l'esperienza con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti è limitata, si consiglia cautela nel prescrivere l'olanzapina a pazienti con ipertrofia prostatica o ileo paralitico e condizioni associate.

Funzionalità epatica

Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche, alanina transferasi (ALT) ed aspartato transferasi (AST), sono stati osservati comunemente, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento. Si consiglia cautela in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di compromissione epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, e in pazienti che sono trattati con medicinali potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (inclusi danni epatocellulari, colestatici o misti) 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 indotta da farmaci, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di

ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata segnalata comunemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere al paragrafo 4.8).

Interruzione del trattamento

Quando olanzapina è interrotta bruscamente sono stati segnalati raramente ($> 0,01\%$ e $< 0,1\%$) sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansietà, nausea o vomito.

Intervallo QT

Nel corso di studi clinici, prolungamenti del QTc con significato clinico (correzione di Fridericia per il QT (QTcF) ≥ 500 millisecondi (msec) in qualunque tempo dopo il basale in pazienti con QTcF basale < 500 msec) sono risultati non comuni (da 0,1% a 1%) nei pazienti trattati con olanzapina, senza alcuna differenza negli eventi cardiaci associati, rispetto al placebo. Tuttavia si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con 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 ipomagnesemia.

Tromboembolia

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

Attività generale sul SNC

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il medicinale viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri medicinali ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere *in vitro* un'attività dopamino-antagonista, olanzapina 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 della dose o la sospensione del farmaco. Tali sintomi 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

In segnalazioni post-marketing con olanzapina, l'evento della morte cardiaca improvvisa è stato segnalato nei 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 stata 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 aggregata.

Popolazione pediatrica

Olanzapina non è raccomandata per l'uso nei bambini e negli adolescenti. Studi in pazienti tra i 13 e 17 anni hanno mostrato varie reazioni avverse tra cui aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumento dei livelli di prolattina (vedere ai paragrafi 4.8 e 5.1).

Lattosio

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo in persone adulte.

Potenziali interazioni che riguardano olanzapina:

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

Induzione del CYP1A2:

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

Inibizione del CYP1A2:

E' stato dimostrato che la fluvoxamina, uno specifico inibitore dell'attività del CYP1A2, inibisce significativamente il metabolismo di olanzapina. Dopo somministrazione di fluvoxamina l'incremento medio della C_{max} di olanzapina è stato del 54% nelle donne non fumatrici e del 77% nei maschi fumatori, mentre l'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato, rispettivamente, del 52% nelle donne non-fumatrici e del 108% nei maschi fumatori. Nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, 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 della dose 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 è stata trovata alcuna inibizione del metabolismo delle seguenti sostanze attive: antidepressivi triciclici (rappresentanti per lo più il ciclo del 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 del dosaggio di valproato dopo la contemporanea somministrazione di olanzapina.

Attività sistemica sul SNC

Si deve usare cautela nei pazienti trattati con medicinali che possono causare depressione del SNC e nell'uso di alcool.

L'uso concomitante di olanzapina con medicinali anti-Parkinson in pazienti con Morbo di Parkinson e demenza non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Intervallo QTc

Si deve usare cautela quando l'olanzapina viene associata con medicinali 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 gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico nel caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché l'esperienza nelle persone è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Neonati esposti agli antipsicotici (compresa l'olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse tra cui sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare in gravità e in durata in seguito al parto. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento

In uno studio su volontarie sane che allattavano, l'olanzapina è risultata escreta nel latte materno. L'esposizione media dei lattanti (mg/kg) allo *steady state* è stata stimata dell'1,8% della dose materna di olanzapina (mg/kg). Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

Fertilità

Gli effetti sulla fertilità sono sconosciuti (vedere paragrafo 5.3 per informazioni precliniche).

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari. Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza e vertigine, 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 frequenti (osservati $\geq 1\%$ dei pazienti) associati all'uso di olanzapina durante gli studi clinici, sono stati sonnolenza, aumento ponderale di peso, eosinofilia, aumento delle prolattina, colesterolo, livelli del glucosio e dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiri, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), rash, astenia, stanchezza, piresia, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, della gamma glutamiltransferasi, dell'acido urico, della creatinfosfochinasi ed edema.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella seguente elenca le reazioni avverse e le alterazioni degli esami di laboratorio osservati con la segnalazione spontanea e negli studi clinici. Entro ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. I termini di frequenza riportati sono definiti come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$,

< 1/1000), molto raro (< 1/10.000), e non nota (la frequenza non può 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 ponderale di peso ¹	Aumento dei livelli di colesterolo ^{2,3} Aumento dei livelli di glucosio ⁴ Aumento dei livelli di trigliceridi ^{2,5} Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o riacutizzazioni del diabete occasionale associato a chetoacidosi o coma, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	Ipotermia ¹²	
Patologie del sistema nervoso				
Sonnolenza	Capogiri Acetisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsioni, dove nella maggior parte dei casi sono riportate anamnesi di convulsioni o con fattori di rischio ¹¹ Distonia (incluse crisi oculogire) 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 del QT _c (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia ventricolare/fibrillazione, Morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	
Patologie vascolari				
Ipotensione ortostatica ¹⁰		Tromboembolismo (compresa embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
		Epistassi ⁹		
Patologie gastrointestinali				
	Effetti anticolinergici lievi e transitori, incluse costipazione e bocca secca	Distensione addominale ⁹	Pancreatite ¹¹	
Patologie epatobiliari				
	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche		Epatite (inclusi danni epatocellulari, colestatici o misti) ¹¹	

	(ALT, AST) specialmente nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Eruzione cutanea	Reazioni da 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 iniziale alla minzione ¹¹		
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali				Sindrome neonatale da astinenza dei farmaci (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
	Disfunzione erettile nei maschi, diminuzione della libido in maschi e femmine	Amenorrea, ingrossamento del seno, galattorrea nelle femmine, ginecomastia/ingrossamento della ghiandola mammaria nei maschi	Priapismo ¹²	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Astenia Affaticamento Edema Piressia ¹⁰			
Esami diagnostici				
Aumento dei livelli plasmatici di prolattina ⁸	Aumento della fosfatasi alcalina ¹⁰ Aumento della creatinfosfochinasi ¹¹ Aumento della gamma glutamiltransferasi ¹⁰ Aumento dell'acido urico ¹⁰	Aumento della bilirubina totale		

¹Aumenti clinicamente significativi del peso sono stati osservati rispetto a tutti i valori basali dell'Indice di Massa Corporea (IMB). In seguito a trattamento a breve termine (durata media di 47 giorni) l'aumento di peso $\geq 7\%$ rispetto al basale è stato molto comune (22,2%), $\geq 15\%$ è stato comune (4,2%) e $\geq 25\%$ è stato non comune (0,8%).

Pazienti con aumento di peso $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ and $\geq 25\%$ dei valori di peso corporeo basali con un trattamento a lungo termine (almeno 48 settimane) sono molto comuni (rispettivamente 64,4%, 31,7% e 12,3%).

² Gli aumenti medi dei valori dei lipidi a digiuno (colesterolo totale, colesterolo-LDL e trigliceridi) sono stati maggiori nei pazienti senza evidenza di dislipidemia al basale.

³ Osservati per i valori a digiuno al basale che da normali ($< 5,17$ mmol/l) sono aumentati ad "elevati" ($\geq 6,2$ mmol/l). Cambiamenti dei livelli di colesterolo totale a digiuno che da "borderline" al basale ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol) sono aumentati ad elevati ($\geq 6,2$ mmol) sono stati molto comuni.

⁴ Osservati per i valori a digiuno al basale che da normali ($< 5,56$ mmol/l) sono aumentati ad "elevati" (≥ 7 mmol/l). Cambiamenti dei livelli di glucosio a digiuno che da "borderline" al basale ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) sono aumentati ad elevati (≥ 7 mmol/l) sono stato molto comuni.

⁵ Osservati per i valori a digiuno al basale che da normali (< 1,69 mmol/l) sono aumentati ad “elevati” ($\geq 2,26$ mmol/l). Cambiamenti dei livelli di trigliceridi a digiuno che da “borderline” al basale ($\geq 1,69$ mmol/l - < 2,26 mmol/l) sono aumentati ad elevati ($\geq 2,26$ mmol/l) sono stati molto comuni.

⁶ In studi clinici l'incidenza di parkinsonismo e di distonia nei pazienti trattati con olanzapina è stata numericamente maggiore ma non statisticamente significativa rispetto al placebo. I pazienti trattati con olanzapina hanno avuto una minor incidenza di parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto a quelli trattati con dosi titolate aloperidolo. In assenza di informazioni dettagliate sull'anamnesi individuale di disturbi extrapiramidali acuti e tardivi dei movimenti, non si può, al momento, concludere che l'olanzapina produca minor discinesia tardiva e/o altre sindromi extrapiramidali tardive.

⁷ Sintomi acuti, come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea e vomito, sono stati segnalati quando l'olanzapina è stata sospesa improvvisamente.

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 Reazione avversa identificata dagli studi clinici nel Database Integrato dell'Olanzapina.

¹⁰ Come valutato dai valori misurati negli studi clinici nel Database Integrato dell'Olanzapina.

¹¹ Reazione avversa identificata da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza determinata utilizzando il Database Integrato dell'Olanzapina.

¹² Reazione avversa identificata da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza stimata al limite superiore del 95% dell'intervallo di confidenza utilizzando il Database Integrato dell'Olanzapina.

Esposizione lungo termine (almeno 48 settimane)

Il rapporto di pazienti che ha avuto eventi avversi e clinicamente significanti nell'aumento di peso, glucosio, colesterolo totale/LDL/HDL o trigliceridi aumenta nel tempo. In pazienti adulti che hanno completato i 9-12 mesi di terapia, la velocità di crescita della concentrazione media di glucosio nel sangue rallenta dopo circa 6 mesi.

Altre popolazioni particolari

In studi clinici in pazienti anziani con demenza, il trattamento con olanzapina è stato associato con una maggior incidenza di decessi e reazioni avverse cerebrovascolari rispetto al placebo (vedere anche paragrafo 4.4). Reazioni avverse molto comuni associate con l'uso di olanzapina in questi pazienti sono andatura anormale e cadute. Comunemente sono state osservate polmonite, aumento della temperatura corporea, letargia, eritema, allucinazioni visive ed incontinenza urinaria.

In studi clinici in pazienti con psicosi indotta da farmaci (agonisti della dopamina) associata alla Malattia di Parkinson, peggioramento della sintomatologia parkinsoniana ed allucinazioni sono stati segnalati molto comunemente e con maggior frequenza rispetto al placebo.

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, l'associazione della terapia con valproato con olanzapina ha portato ad un'incidenza della neutropenia del 4,1%; un potenziale fattore contribuente può essere costituito da elevati livelli plasmatici di valproato.

L'olanzapina somministrata con litio o valproato ha portato ad un aumento ($\geq 10\%$) di tremore, bocca secca, aumento dell'appetito e dell'aumento ponderale di peso. Anche i disturbi della parola sono stati segnalati comunemente. Durante il trattamento con olanzapina in associazione con litio o divalproex, si è osservato un aumento $\geq 7\%$ rispetto al basale, del peso corporeo nel 17,4% dei pazienti, durante il trattamento in acuto (fino a 6 settimane). Il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione delle recidive in pazienti con disturbi bipolari è stato associato con un aumento $\geq 7\%$ rispetto al basale del peso corporeo nel 39,9% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

L'olanzapina non è indicata per il trattamento di bambini ed adolescenti minori di 18 anni. Benché non siano stati condotti studi per confrontare adolescenti ed adulti, i dati degli studi sugli adolescenti sono stati confrontati con quelli negli adulti.

La tabella seguente riassume le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza negli adolescenti (13-17 anni) che negli adulti o le reazioni avverse identificate solo durante studi clinici a breve termine in pazienti adolescenti. Un aumento ponderale di peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$) compare più frequentemente nella popolazione di adolescenti rispetto agli adulti con un'esposizione comparabile. L'entità dell'aumento di peso e la percentuale di pazienti adolescenti che hanno manifestato aumento di peso clinicamente significativo era maggiore nell'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane) piuttosto che nell'esposizione a breve termine.

Entro ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. I termini di frequenza sono definiti come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Molto comune:</i> aumento ponderale di peso ¹³ , aumento dei livelli di trigliceridi ¹⁴ , aumento dell'appetito. <i>Comuni:</i> aumento dei 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 aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
Esami diagnostici <i>Molto comune:</i> diminuzione della bilirubina totale, aumento della GGT, aumento dei livelli plasmatici della prolattina ¹⁶ .

¹³ In seguito a trattamento a breve termine (durata media 22 giorni) l'aumento di peso $\geq 7\%$ rispetto al basale (kg) sono stati molto comuni (40,6%), $\geq 15\%$ rispetto al basale sono stati comuni (7,1%) e $\geq 25\%$ sono stati comuni (2,5%). In seguito ad esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane), 89,4% con un aumento $\geq 7\%$, 55,3% con un aumento $\geq 15\%$ e 29,1% con un aumento $\geq 25\%$ del loro peso corporeo basale.

¹⁴ Osservati per valori normali a digiuno al basale ($< 1,016$ mmol/l) sono aumentati ad elevati ($\geq 1,467$ mmol/l) e cambiamenti dei livelli di trigliceridi a digiuno che da "borderline" al basale ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) sono aumentati ad elevati ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Cambiamenti dei livelli di colesterolo totale a digiuno che da normali al basale ($< 4,39$ mmol/l) sono aumentati ad elevati ($\geq 5,17$ mmol/l) sono stati osservati comunemente. Cambiamenti dei livelli di colesterolo totale a digiuno che da "borderline" al basale ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) sono aumentati ad elevati ($\geq 5,17$ mmol/l) sono stati molto comuni.

¹⁶ Elevati livelli plasmatici di prolattina sono stati segnalati 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/it/responsabili.

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, convulsione, coma, possibile sindrome maligna da neurolettici, depressione respiratoria, aspirazione, ipertensione od ipotensione, aritmie cardiache (< 2% dei casi di sovradosaggio) ed arresto cardiorespiratorio. Esiti fatali sono stati riportati per sovradosaggi acuti così bassi come con 450 mg, ma è stata riportata anche sopravvivenza dopo sovradosaggio acuto con 2 g di olanzapina per via orale

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina. Non è raccomandata 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. Il monitoraggio ed un'accurata sorveglianza medica devono continuare fino alla guarigione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico, diazepam, oxazepam, tiazepam e ossepina, codice ATC N05AH03.

Meccanismo d'azione

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

In studi preclinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ($K_i < 100$ nM) per i recettori della serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; della dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; per i recettori colinergici di tipo muscarinico M₁-M₅; per quelli adrenergici α_1 ed istaminici H₁. Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia *in vitro* che *in vivo* una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ rispetto a quelli dopaminergici D₂.

Effetti farmacodinamici

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosi inferiori a quelle capaci di indurre catalessia (test 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 SPECT in 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 e sicurezza clinica

In 2 studi clinici controllati verso placebo ed in 2 su 3 studi controllati 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, multinazionale, comparativo in doppio cieco sulla schizofrenia e sui disturbi schizoaffettivi correlati che includeva 1481 pazienti con vari gradi di sintomi depressivi associati (valore medio basale di 16,6 della Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), un'analisi prospettiva secondaria dei cambiamenti del punteggio dell'umore dal basale all'end point ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p=0,001$) a favore dell'olanzapina (-6,0) rispetto all'aloiperidolo (-3,1).

In pazienti con mania o episodio misto di disturbo bipolare, olanzapina dimostrò un'efficacia superiore sia al placebo che al valproato semi-sodico (divalproex) nel ridurre i sintomi della mania per oltre 3 settimane. Olanzapina dimostrò anche risultati di efficacia comparabili ad aloiperidolo in termini di rapporto dei pazienti che conseguirono 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) fu 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 nella prevenzione delle recidive in pazienti con episodio di mania che avevano ottenuto la remissione con olanzapina e sono stati poi randomizzati all'olanzapina o al placebo, l'olanzapina è risultata significativamente superiore al placebo nell'end-point primario della recidiva bipolare. Inoltre l'olanzapina ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo sul placebo in termini di prevenzione sia della recidiva nella mania, sia della recidiva nella depressione.

In un secondo studio di 12 mesi nella prevenzione delle recidive in pazienti con episodio di mania che avevano ottenuto la remissione con un'associazione di olanzapina e litio sono stati poi randomizzati alla olanzapina o al litio da soli, l'olanzapina è risultata significativamente non inferiore al litio nell'end-point primario della recidiva bipolare (olanzapina 30,0%, litio 38,3%, $p=0,055$).

In uno studio di 18 mesi di co-terapia in pazienti con episodio di mania o misto stabilizzati con olanzapina più uno stabilizzatore dell'umore (litio o valproato), la terapia a lungo termine con olanzapina e litio o valproato da un punto di vista statistico, non è risultata significativamente superiore al litio o al valproato da soli, nel ritardare la recidiva bipolare, definita secondo i criteri diagnostici della sindrome.

Popolazione pediatrica

I dati di efficacia controllata negli adolescenti (13-17 anni) sono limitati a studi a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata con disturbo bipolare (3 settimane), su meno di 200 adolescenti. L'olanzapina è stata usata con una dose iniziale flessibile di 2,5 mg e variabile fino a 20 mg/die. Durante il trattamento con olanzapina, gli adolescenti hanno avuto un incremento ponderale di peso significativamente maggiore rispetto agli adulti. Le dimensioni delle variazioni del colesterolo totale a digiuno, colesterolo LDL, trigliceridi e prolattina (vedere ai paragrafi 4.4 e 4.8) sono risultate maggiori negli adolescenti che negli adulti. Non si dispone di dati controllati sull'effetto di mantenimento e sulla sicurezza a lungo termine (vedere sezioni 4.4 e 4.8). Le informazioni sulla sicurezza a lungo termine sono principalmente limitate a dati open label, non controllati.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina compressa orodispersibile è bioequivalente ad olanzapina compresse con analogo grado di assorbimento. Le compresse orodispersibili di olanzapina possono essere utilizzate come alternativa ad olanzapina compresse.

Assorbimento

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

Distribuzione

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/ml, olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all' α 1-glicoproteina acida.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso. L'emivita media nei volontari sani anziani (> 65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 l/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosi giornaliere da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di reazioni avverse.

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

Compromissione renale

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

Fumatori

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 l/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 l/ora).

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

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è piccola rispetto alla variabilità globale 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 (13-17 anni): la farmacocinetica dell'olanzapina è simile negli adolescenti e negli adulti. In studi clinici l'esposizione media all'olanzapina è stata di circa il 27% maggiore negli adolescenti. Le differenze demografiche tra adolescenti ed adulti includono un peso corporeo medio minore e un numero minore di fumatori tra gli adolescenti. Tali fattori possono contribuire alla più elevata esposizione media 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 sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale di peso. La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 mg/kg e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosi più alte, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

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

Tossicità ematologia

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

Tossicità riproduttiva

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

Mutagenesi

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

Carcinogenesi

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Crosprovidone
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Idrossipropilcellulosa
Talco
Magnesio stearato
Aroma menta:

- Olio di menta,
- Olio di menta senza terpenati,
- Eucaliptolo,
- Mentone,
- Isomentone,
- Metilene acetato,
- Mentolo

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Validità

2 anni

6.4. Particolari precauzioni per la conservazione

Conservare nel contenitore originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PA/Al/PVC - alluminio da: 10, 28, 30, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100, 112 compresse orodispersibili

Blister divisibile per dose unitaria:

Blister divisibile per dose unitaria in PA/Al/PVC – Alluminio contenenti 28 x 1 compresse orodispersibili

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano - Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- “5 mg compresse orodispersibili” 10 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684019
- “5 mg compresse orodispersibili” 28 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684021
- “5 mg compresse orodispersibili” 30 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684033
- “5 mg compresse orodispersibili” 56 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684045
- “5 mg compresse orodispersibili” 60 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684058
- “5 mg compresse orodispersibili” 70 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684060
- “5 mg compresse orodispersibili” 84 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684072
- “5 mg compresse orodispersibili” 90 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684084
- “5 mg compresse orodispersibili” 98 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684096
- “5 mg compresse orodispersibili” 100 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684108
- “5 mg compresse orodispersibili” 112 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684110
- “10 mg compresse orodispersibili” 10 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684122
- “10 mg compresse orodispersibili” 28 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684134

“10 mg compresse orodispersibili” 30 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684146
“10 mg compresse orodispersibili” 56 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684159
“10 mg compresse orodispersibili” 60 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684161
“10 mg compresse orodispersibili” 70 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684173
“10 mg compresse orodispersibili” 84 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684185
“10 mg compresse orodispersibili” 90 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684197
“10 mg compresse orodispersibili” 98 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684209
“10 mg compresse orodispersibili” 100 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684211
“10 mg compresse orodispersibili” 112 compresse in blister PA/AL/PVC-AL AIC n. 040684223

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco