

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANZAPINA ACTAVIS 2,5 mg compresse rivestite con film  
OLANZAPINA ACTAVIS 5 mg compresse rivestite con film  
OLANZAPINA ACTAVIS 7,5 mg compresse rivestite con film  
OLANZAPINA ACTAVIS 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg di olanzapina

Eccipienti con effetti noti:

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

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

Ogni compressa rivestita con film da 7,5 mg contiene 174,9 mg di lattosio anidro e 0,192 mg di lecitina di soia (E322).

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film da 2,5 mg:

Compressa rivestita con film, rotonda, biconvessa, bianca, del diametro di 6 mm, che riporta la scritta 'O' su un lato.

Compressa rivestita con film da 5 mg:

Compressa rivestita con film, rotonda, biconvessa, bianca, del diametro di 8 mm, che riporta la scritta 'O1' su un lato.

Compressa rivestita con film da 7,5 mg:

Compressa rivestita con film, rotonda, biconvessa, bianca, del diametro di 9 mm, che riporta la scritta 'O2' su un lato.

Compressa rivestita con film da 10 mg:

Compressa rivestita con film, rotonda, biconvessa, bianca, del diametro di 10 mm, che riporta la scritta 'O3' su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

## 4.1 Indicazioni terapeutiche

### Adulti

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

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

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

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

### Adulti

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

Episodio di mania: la dose iniziale è 15 mg da somministrare in un'unica dose giornaliera in monoterapia o 10 mg al giorno in terapia di associazione (vedere paragrafo 5.1).

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

Durante il trattamento della schizofrenia, dell'episodio di mania o nella prevenzione di nuovi episodi di malattia nel disturbo bipolare, il dosaggio giornaliero può essere successivamente corretto sulla base dello stato clinico del paziente, entro l'intervallo 5-20 mg/giorno. Un aumento a una dose superiore alla dose iniziale raccomandata è consigliato solo dopo attenta osservazione clinica e deve generalmente attuarsi a intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore.

### Popolazioni speciali

#### Popolazione pediatrica

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

#### Pazienti anziani

Generalmente non è richiesto un dosaggio iniziale più basso (5 mg/giorno), 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 della funzionalità renale e/o epatica

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

#### Pazienti fumatori

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

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Olanzapina può essere somministrata indipendentemente dai pasti, in quanto il suo assorbimento non è influenzato dagli alimenti. Quando si interrompe il trattamento con olanzapina è necessario prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

#### Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza

Olanzapina non è raccomandata per un uso nei pazienti con psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza a causa di un aumento della mortalità e del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. In studi clinici controllati con placebo (di durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, si è osservato 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 a 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. Tuttavia, 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), alcuni dei quali fatali. Nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 1,3% e 0,4%) è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV. 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 associata agli 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), e 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 dose minima efficace di farmaci anti-Parkinson (agonisti della dopamina) e che questo trattamento anti-Parkinson rimanesse lo stesso per farmaci 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 a un massimo di 15 mg al giorno in base al giudizio dell'investigatore.

#### Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)

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

#### Iperglicemia e diabete

E' stata riportata non comunemente iperglicemia e/o sviluppo o aggravamento di diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, inclusi alcuni casi a esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati descritti alcuni casi in cui un precedente aumento della massa corporea poteva costituire un fattore predisponente.

E' suggerito un monitoraggio clinico appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio la misurazione della glicemia al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, annualmente. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compresa Olanzapina Actavis, devono essere controllati per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito e con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per verificare il peggioramento del controllo glicemico. Il peso deve

essere regolarmente monitorato, ad esempio al basale, dopo 4, 8 e 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni tre mesi.

#### Alterazioni lipidiche

In studi clinici controllati verso placebo sono state osservate alterazioni indesiderate dei lipidi nei pazienti trattati con olanzapina (vedere paragrafo 4.8). Le alterazioni lipidiche devono essere trattate in modo adeguato dal punto di vista clinico, in particolare nei pazienti con dislipidemia o con fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi lipidici. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compresa Olanzapina Actavis compresse rivestite con film, devono essere monitorati regolarmente per i valori lipidici in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni 5 anni.

#### Attività anticolinergica

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

#### Funzionalità epatica

Frequentemente sono stati osservati aumenti transitori e asintomatici delle aminotransferasi epatiche, ALT e AST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consiglia cautela e controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con patologie preesistenti associate a una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (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 farmaci notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta a una malattia concomitante, a radioterapia o a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata riportata frequentemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.8).

#### Sospensione del trattamento

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

#### Intervallo QT

Negli studi clinici, in pazienti trattati con olanzapina i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QT corretto (intervallo QT corretto secondo Fridericia – QTcF –  $\geq 500$  millisecondi (msec) in qualsiasi momento dopo la misurazione del valore basale in pazienti con valore basale di QTcF < 500 msec) sono risultati infrequenti (0,1% - 1%), senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto ai controlli con placebo. Tuttavia si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con medicinali notoriamente in grado di

determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nei soggetti anziani, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia.

#### 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 pazienti con schizofrenia si presentano spesso con fattori di rischio acquisiti per il tromboembolismo venoso (VTE), devono essere identificati tutti i fattori di rischio possibili del VTE come ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti e adottate misure preventive.

#### Attività generale sul sistema nervoso centrale

A causa degli effetti primari di olanzapina sul sistema nervoso centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere *in vitro* un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

#### Convulsioni

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o che sono soggetti a fattori che possono abbassare la soglia epilettica. In questi pazienti, trattati con olanzapina, la comparsa di crisi epilettiche è stata riscontrata comunemente. Nella maggioranza di questi casi, le crisi epilettiche o i fattori di rischio per la comparsa di epilessia erano descritti nell'anamnesi.

#### Discinesia tardiva

Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Tuttavia, 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 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 osservata non frequentemente ipotensione posturale. Si raccomanda di controllare periodicamente la pressione arteriosa in pazienti di oltre 65 anni di età.

#### Morte cardiaca improvvisa

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### Lattosio

Olanzapina Actavis compresse rivestite con film contengono lattosio. Questo medicinale non deve essere somministrato ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

#### Lecitina di soia

Questo medicinale non deve essere usato dai pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia.

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

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

#### Interazioni potenziali 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 a 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<sub>max</sub> di olanzapina è stato del 54% nelle donne non fumatrici e del 77% nei maschi fumatori, mentre l'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato, rispettivamente, del 52% e del 108%. Nei pazienti che stanno 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.

#### Diminuzione della 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.

#### Capacità potenziale 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 è stata trovata alcuna inibizione del metabolismo delle seguenti sostanze attive: antidepressivo triciclico (rappresentante per lo più la via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofillina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

Il monitoraggio terapeutico dei livelli plasmatici di valproato non ha indicato che sia richiesta una correzione della dose di valproato dopo la contemporanea somministrazione di olanzapina.

#### Attività generale sul sistema nervoso centrale

Prestare attenzione nei pazienti che consumano alcool o assumono prodotti medicinali che possono causare depressione del sistema nervoso centrale.

Non è raccomandato l'uso concomitante di olanzapina e farmaci anti-Parkinson in pazienti con malattia di Parkinson e demenza (vedere paragrafo 4.4).

#### Intervallo QT corretto

Occorre prestare attenzione se olanzapina viene somministrata in concomitanza con prodotti medicinali che aumentano l'intervallo QT corretto (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 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 l'olanzapina), durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o sintomi di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita.

Sono state effettuate segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratorie o disturbi nell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

### Allattamento

In uno studio effettuato su donne sane durante il periodo di allattamento al seno, olanzapina è stata escreta nel latte materno. Allo stato stazionario 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 se stanno assumendo olanzapina.



## Fertilità

Gli effetti sulla fertilità sono sconosciuti (vedere paragrafo 5.3 per le informazioni di preclinica)

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso dei 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 segnalate (osservate nel  $\geq 1\%$  dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, livelli elevati 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 e asintomatici delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento, febbre, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, valori elevati di gamma glutamiltransferasi, di acido urico, di creatininfosfochinasi ed edema.

### Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca le reazioni avverse e i risultati di laboratorio a seguito di segnalazioni spontanee e durante gli studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera:

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

Comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ ),

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
		Ipersensibilità <sup>11</sup>		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				

Aumento di peso <sup>1</sup>	Aumentati livelli di colesterolo <sup>2,3</sup> Aumentati livelli di glucosio <sup>4</sup> Aumentati livelli di trigliceridi <sup>2,5</sup> Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associate con chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4) <sup>11</sup>	Ipotermia <sup>12</sup>	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Sonnolenza	Capogiro Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	Convulsioni in cui nella maggior parte dei casi venivano segnalati una storia di convulsioni o la presenza di fattori di rischio per la comparsa di convulsioni <sup>11</sup>  Distonia (inclusa la crisi oculogira) <sup>11</sup> Discinesia tardiva <sup>11</sup>  Amnesia <sup>9</sup>  Disartria	Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4) <sup>12</sup> Sintomi da sospensione <sup>7, 12</sup>	
<b>Patologie cardiache</b>				
		Bradycardia Prolungamento dell'intervallo QT <sub>c</sub> (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione ortostatica <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluse l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		

<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
		Epistassi <sup>9</sup>		
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
	Lievi transitori effetti anticolinergici inclusi costipazione e bocca secca	Distensione addominale <sup>9</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Patologie epatobiliari</b>				
	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST) specie all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		Epatite (inclusi danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi) <sup>11</sup>	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia		
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiolisi <sup>11</sup>	
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
		Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria Difficoltà nella minzione <sup>11</sup>		
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>				
			Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				
	Disfunzione erettile nei maschi Diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine	Amenorrea Aumento di volume mammario Galattorrea nelle femmine Ginecomastia/au mento di volume	Priapismo <sup>12</sup>	

		mammario nei maschi		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
	Astenia Affaticamento Edema Febbre <sup>10</sup>			
<b>Esami diagnostici</b>				
Aumentati livelli di prolattinemia <sup>8</sup>	Aumento della fosfatasi alcalina <sup>10</sup> Aumento della creatinfosfochinasi <sup>11</sup> Valori elevati di gamma glutamiltransferasi <sup>10</sup> Valori elevati di acido urico <sup>10</sup>	Aumento della bilirubina totale		

<sup>1</sup>Aumento di peso clinicamente significativo è stato osservato in tutte le categorie di *Body Mass Index* (BMI) presenti al basale. Dopo un trattamento a breve termine (durata media di 47 giorni), un aumento del peso corporeo  $\geq 7\%$  rispetto al basale è stato molto comune (22,2%), un aumento del peso corporeo  $\geq 15\%$  rispetto al basale è stato comune (4,2%) e un aumento del peso corporeo  $\geq 25\%$  rispetto al basale è stato non comune (0,8%). Con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) i pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  rispetto al basale sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4%, 31,7% e 12,3%).

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

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

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

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

<sup>6</sup>In studi clinici, l'incidenza di Parkinsonismo e distonia nei pazienti trattati con olanzapina è stata numericamente più alta, ma non significativamente diversa da un punto di vista statistico nei confronti del placebo. I pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa

di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di dettagliate informazioni 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.

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

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

<sup>9</sup>Evento avverso identificato in studi clinici nel Database Integrato per olanzapina.

<sup>10</sup>Stabilito in base a valori misurati in studi clinici nel Database Integrato per olanzapina.

<sup>11</sup>Evento avverso identificato nei rapporti spontanei post-marketing e con frequenza determinata usando il Database Integrato per olanzapina.

<sup>12</sup>Evento avverso identificato nei rapporti spontanei post-marketing e con frequenza stimata al limite superiore al 95% dell'intervallo di confidenza usando il Database Integrato per olanzapina-

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

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

#### *Informazioni aggiuntive su particolari categorie di popolazioni*

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

In studi clinici su pazienti con psicosi iatrogena (agonisti della dopamina) associata a malattia di Parkinson, il peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e le allucinazioni sono state riferite molto comunemente e con maggior frequenza che con placebo.

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, la terapia combinata di valproato ed olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1 %; gli elevati livelli plasmatici di valproato possono essere un potenziale fattore contribuyente. Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo ad un'aumentata incidenza ( $\geq 10\%$ ) di tremore, bocca secca, aumento dell'appetito ed aumento di peso. Frequentemente è stato segnalato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento  $\geq 7\%$  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*

L'olanzapina non è indicata 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 segnalate riportate con maggiore frequenza nei pazienti adolescenti (di età compresa tra i 13 e i 17 anni) rispetto ai pazienti adulti o reazioni avverse identificate esclusivamente durante studi clinici a breve termine su pazienti adolescenti. Un aumento di peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) sembra verificarsi più comunemente nella popolazione adolescente rispetto agli adulti per esposizioni simili. L'entità dell'aumento di peso e la percentuale 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 (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

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

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

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

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

<sup>16</sup>Aumentati livelli di prolattinemia sono stati segnalati nel 47,4 % dei pazienti adolescenti.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Sintomi molto frequenti da sovradosaggio (con incidenza  $>10\%$ ) comprendono tachicardia, agitazione/aggressività, disartria, manifestazioni extrapiramidali di vario tipo e 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 o ipotensione, aritmie cardiache ( $<2\%$  dei casi di sovradosaggio) e arresto cardiorespiratorio. Esiti fatali sono stati riportati per sovradosaggi acuti con dosi non più alte di 450 mg, ma è stata riportata anche sopravvivenza dopo sovradosaggio acuto con circa 2 g di olanzapina assunta per via 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 somministrazione concomitante di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.

In base al quadro clinico deve essere effettuato un trattamento sintomatico e un monitoraggio delle funzioni vitali, comprendenti il trattamento dell'ipotensione e del collasso circolatorio e il mantenimento della funzione respiratoria. Non usare epinefrina, dopamina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo. È necessario monitorare l'attività cardiovascolare per individuare eventuali aritmie. Il monitoraggio e un'accurata sorveglianza medica devono continuare fino alla guarigione del paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

### Effetti farmacodinamici

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

In studi preclinici, olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ( $K_i < 100$  nM) per i recettori della serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; della dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>); per quelli adrenergici  $\alpha_1$  e istaminici H<sub>1</sub>. Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico (5HT<sub>2</sub>), 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 5HT<sub>2</sub> rispetto a quelli dopaminergici D<sub>2</sub>. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A<sub>10</sub>), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A<sub>9</sub>) 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 collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia a 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 5 HT<sub>2A</sub> superiore a quello dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Inoltre, uno studio con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) condotto su pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono a olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D<sub>2</sub> di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici e a risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono a clozapina.

#### Efficacia clinica

In studi clinici controllati, 2 su 2 verso placebo e 2 su 3 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 di associazione su pazienti trattati con litio o valproato per un minimo di 2 settimane, l'aggiunta di 10 mg di olanzapina (terapia di associazione con litio o valproato) è stata superiore nel determinare una riduzione dei sintomi di 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 a olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo all'endpoint primario di nuovo episodio bipolare. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di prevenzione dell'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 a 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 di associazione di olanzapina con uno stabilizzatore dell'umore (litio o valproato), la terapia a lungo termine con associazione di olanzapina e litio o valproato non è risultata superiore in modo statisticamente significativo alla monoterapia con litio o valproato nel ritardare l'insorgenza di nuovi episodi bipolari, definiti sulla base di criteri diagnostici.

#### Popolazione pediatrica

Dati controllati di efficacia negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) sono limitati a studi a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare I (3 settimane), che hanno coinvolto meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata somministrata a dose variabile a partire da 2,5 con aumento fino a 20 mg/giorno. Durante il trattamento con olanzapina, gli adolescenti hanno subito un aumento di peso significativamente maggiore rispetto ai pazienti adulti. L'entità delle variazioni dei livelli a digiuno di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) è stata maggiore negli adolescenti che nei pazienti adulti. Non sono disponibili dati controllati sul mantenimento dell'effetto o sulla sicurezza a lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'informazione sulla sicurezza a lungo termine è essenzialmente limitata a dati in aperto, non controllati.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di alimenti. 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' $\alpha 1$  glicoproteina acida.

#### Biotrasformazione

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glucuronide, 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 a 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 rispetto a 18,2 l/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri farmacocinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di eventi avversi.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 rispetto a 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 rispetto a 27,3 l/ora). Ciononostante 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 funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina < 10 ml/min), non si è riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 rispetto a 32,4 ore) e nella clearance (21,2 rispetto a 25,0 l/ora) rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, 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 rispetto a 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 rispetto a 27,7 l/ora).

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

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

#### Popolazione pediatrica

Adolescenti (età tra 13 e 17 anni): la farmacocinetica di olanzapina è simile tra adolescenti e adulti. In studi clinici, l'esposizione media a olanzapina risultava di circa il 27% superiore negli adolescenti. Le differenze demografiche tra gli adolescenti e gli adulti comprendono un peso corporeo medio inferiore e un'incidenza minore di fumatori. Questi fattori possono contribuire all'esposizione media superiore 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 a elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento 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 e anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, a uno stato di semi-incoscienza.

#### Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino a 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. Ad alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi a un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie e alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

#### Tossicità ematologica

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

#### Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) e 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 e 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 test standard, ivi compresi i test di mutagenesi effettuati sia sui batteri sia sui tessuti di mammifero *in vivo* e *in vitro*.

#### Cancerogenicità

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### *Nucleo della compressa*

Lattosio anidro  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Magnesio stearato

### *Rivestimento della compressa:*

Alcol polivinilico  
Biossido di titanio (E171)  
Talco  
Lecitina di soia (E322)  
Gomma xantano (E415)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

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

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

Blister (alluminio/alluminio)

### *Confezioni:*

In blister da: 7, 14, 28, 30, 35, 56 e 70 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Actavis Group PTC ehf - Reykjavíkurvegur 76-78 - 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

040261012 “ 2,5 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister AL/AL  
040261024 “ 2,5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister AL/AL

040261036 “ 2,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister AL/AL  
040261048 “ 2,5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister AL/AL  
040261051 “ 2,5 mg compresse rivestite con film” 35 compresse in blister AL/AL  
040261063 “ 2,5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister AL/AL  
040261075 “ 2,5 mg compresse rivestite con film” 70 compresse in blister AL/AL  
040261087 “ 5 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister AL/AL  
040261099 “ 5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister AL/AL  
040261101 “ 5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister AL/AL  
040261113 “ 5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister AL/AL  
040261125 “ 5 mg compresse rivestite con film” 35 compresse in blister AL/AL  
040261137 “ 5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister AL/AL  
040261149 “ 5 mg compresse rivestite con film” 70 compresse in blister AL/AL  
040261152 “ 7,5 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister AL/AL  
040261164 “ 7,5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister AL/AL  
040261176 “ 7,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister AL/AL  
040261188 “ 7,5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister AL/AL  
040261190 “ 7,5 mg compresse rivestite con film” 35 compresse in blister AL/AL  
040261202 “ 7,5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister AL/AL  
040261214 “ 7,5 mg compresse rivestite con film” 70 compresse in blister AL/AL  
040261226 “ 10 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister AL/AL  
040261238 “ 10 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister AL/AL  
040261240 “ 10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister AL/AL  
040261253 “ 10 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister AL/AL  
040261265 “ 10 mg compresse rivestite con film” 35 compresse in blister AL/AL  
040261277 “ 10 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister AL/AL  
040261289 “ 10 mg compresse rivestite con film” 70 compresse in blister AL/AL

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

Data della prima autorizzazione: 07 Luglio 2011

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