RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olanzapina Torrent 2,5 mg compresse orodispersibili
Olanzapina Torrent 5 mg compresse orodispersibili
Olanzapina Torrent 7,5 mg compresse orodispersibili
Olanzapina Torrent 10 mg compresse orodispersibili
Olanzapina Torrent 15 mg compresse orodispersibili
Olanzapina Torrent 20 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 2,5 mg di olanzapina
Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg di olanzapina
Ogni compressa orodispersibile contiene 7,5 mg di olanzapina
Ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg di olanzapina
Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di olanzapina
Ogni compressa orodispersibile contiene 20 mg di olanzapina

Olanzapina Torrent 2,5 mg compresse orodispersibili
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene 0,6 mg di aspartame.

Olanzapina Torrent 5 mg compresse orodispersibili
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene 1,2 mg di aspartame.

Olanzapina Torrent 7,5 mg compresse orodispersibili
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene 1,8 mg di aspartame.

Olanzapina Torrent 10 mg compresse orodispersibili
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene 2,4 mg di aspartame.

Olanzapina Torrent 15 mg compresse orodispersibili
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene 3,6 mg di aspartame.

Olanzapina Torrent 20 mg compresse orodispersibili
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile contiene 4,8 mg di aspartame.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Olanzapina Torrent 2,5 mg compresse orodispersibili:
Compressa di colore giallo, rotonda, piatta, smussata, non rivestita, con impresso '2,5' su un lato e liscia sull'altro lato.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Olanzapina Torrent 5 mg compresse orodispersibili:
Compressa di colore giallo, rotonda, piatta, smussata, non rivestita, con linea di incisione su un lato e con impresso '5' sull'altro lato.

Olanzapina Torrent 7,5 mg compresse orodispersibili:
Compressa di colore giallo, rotonda, piatta, smussata, non rivestita, con linea di incisione su un lato e con impresso '7,5' sull'altro lato.

Olanzapina Torrent 10 mg compresse orodispersibili
Compressa di colore giallo, rotonda, piatta, smussata, non rivestita, con linea di incisione su un lato e con impresso '10' sull'altro lato.

Olanzapina Torrent 15 mg compresse orodispersibili
Compressa di colore giallo, rotonda, piatta, smussata, non rivestita, con linea di incisione su un lato e con impresso '15' sull'altro lato.

Olanzapina Torrent 20 mg compresse orodispersibili
Compressa di colore giallo, rotonda, piatta, smussata, non rivestita, con linea di incisione su un lato e con impresso '20' sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti

- L'olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.
- Nei pazienti che hanno dimostrato una risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.
- L'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 della ricomparsa di nuovi episodi in pazienti con disturbo bipolare (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti
Schizofrenia: La dose iniziale raccomandata di olanzapina è 10 mg al 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 combinata (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione di nuovi episodi nel disturbo bipolare: La dose iniziale raccomandata è 10 mg al giorno. Nei pazienti che stanno assumendo l'olanzapina per il trattamento dell'episodio di mania, continuare la terapia alla stessa dose per la prevenzione di nuovi episodi. Se si verifica un nuovo episodio depressivo, maniacale, o misto, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Durante il trattamento della schizofrenia, dell'episodio di mania e della prevenzione di nuovi episodi nel disturbo bipolare, la dose giornaliera può successivamente essere aggiustata entro un intervallo di 5-20 mg al giorno in base alla condizione clinica del paziente. L'incremento ad una dose superiore, rispetto a quella 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.

Bambini e adolescenti
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 nei pazienti adolescenti è stata riportata un'entità maggiore di aumento di peso, di alterazioni dei lipidi e della prolattina rispetto agli studi sui pazienti adulti (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Anziani
Generalmente, non è richiesta una dose iniziale più bassa (5 mg al giorno), anche se dovrebbe 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).

Insufficienza 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 5 mg ed ogni incremento della dose deve essere effettuato con cautela.

Sesso del paziente
Di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo della dose per i pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Fumatori
Di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo della dose nei non fumatori rispetto ai fumatori.

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 della dose, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti.

(vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Modo di somministrazione

L'olanzapina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione dei pasti poiché l'assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si interrompe il trattamento con olanzapina si deve prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

La compressa orodispersibile di Olanzapina Torrent deve essere messa in bocca, dove si disperderà rapidamente nella saliva così da poter essere deglutita facilmente. La rimozione dalla bocca della compressa orodispersibile integra è difficile. Poiché la compressa orodispersibile è friabile, essa deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, essa può essere dispersa in un bicchiere pieno d'acqua o di altra bevanda adatta (succo d'arancia, succo di mela, latte o caffè) immediatamente prima della sua assunzione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le compressa orodispersibile di olanzapina presenta lo stesso dosaggio e frequenza di somministrazione di olanzapina in compresse rivestite con film. La compressa orodispersibile di olanzapina può essere assunta in alternativa ad olanzapina in compresse rivestite con film.

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza
L'olanzapina non è autorizzata per il trattamento delle psicosi e/o dei disturbi comportamentali correlati alla demenza e non è raccomandata per questo particolare gruppo di pazienti a causa di un aumento della mortalità e del rischio di accidente cerebrovascolare. In studi clinici controllati con placebo (di durata di 6-12 settimane) in pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore nei pazienti in trattamento con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,5 % vs. 1,5 %). La più alta incidenza di decessi non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose giornaliera media di 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti ad un aumento di mortalità, comprendono l'età superiore ai 65 anni, la disfagia, la sedazione, la malnutrizione e la disidratazione, le malattie polmonari (ad es. polmonite anche ab ingestis) o l'uso concomitante di benzodiazepine. Tuttavia, l'incidenza dei 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 è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV (rispettivamente 1,3 % e 0,4 %). Tutti i pazienti trattati con olanzapina e placebo che hanno presentato eventi cerebrovascolari, avevano fattori di rischio preesistenti. L'età superiore a 75 anni e la demenza vascolare/mista sono stati identificati come fattori di rischio per la comparsa di EACV in corso di trattamento con olanzapina. L'efficacia di olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

Malattia di Parkinson
Nei pazienti con malattia di Parkinson non è raccomandato l'uso di olanzapina nel trattamento della psicosi indotta da agonisti della dopamina. Durante gli studi clinici, il peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e le allucinazioni sono state riferite più comunemente e più frequentemente con olanzapina che con placebo (vedere paragrafo 4.8), inoltre l'olanzapina non è stata più efficace del placebo nel trattamento dei sintomi psicotici. In questi studi, era richiesto che in fase iniziale i pazienti fossero mantenuti stabili con la più bassa dose efficace di medicinali anti-Parkinson (agonisti della dopamina) e che questo trattamento anti-Parkinson rimanesse lo stesso per i medicinali e le dosi impiegate per tutta la

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

durata dello studio. L'olanzapina era somministrata inizialmente a dosi di 2,5 mg al giorno con un aumento graduale della dose fino ad un massimo di 15 mg al giorno in base al giudizio del medico.

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

Iperglicemia e diabete
Non comunemente sono stati riportati iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di un diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, incluso qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, è stato riportato un precedente aumento della massa corporea che poteva costituire un fattore predisponente.
È consigliabile un adeguato monitoraggio clinico secondo le linee-guida utilizzate per i medicinali antipsicotici ad es. una misurazione della glicemia al basale, 12 settimane dopo l'inizio del trattamento e successivamente una volta l'anno. I pazienti trattati con medicinali antipsicotici, inclusa Olanzapina Torrent, devono essere tenuti sotto controllo per la comparsa di segnali e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere regolarmente controllati per il peggioramento del livello del glucosio. Il peso deve essere regolarmente controllato ad es. al basale, 4, 8 e 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e successivamente ogni tre mesi.

Alterazioni dei lipidi
Durante studi clinici controllati con placebo nei pazienti trattati con olanzapina sono state osservate alterazioni indesiderate dei lipidi (vedere paragrafo 4.8). Le alterazioni dei lipidi devono essere trattate in maniera clinicamente appropriata, particolarmente nei pazienti dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi.
I pazienti trattati con qualsiasi medicinale antipsicotico, inclusa Olanzapina Torrent, devono essere controllati regolarmente per i valori dei lipidi secondo le linee-guida utilizzate per i medicinali antipsicotici ad es. al basale, 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e successivamente ogni 5 anni.

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

Funzione epatica
Sono stati osservati frequentemente aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, ALT (alanina transferasi) e AST (aspartato transferasi), specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consiglia cautela nei pazienti con ALT e/o AST elevate, nei pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, nei pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

epatica, e in pazienti trattati con medicinali potenzialmente epatotossici. In caso di ALT e/o AST elevati durante il trattamento deve essere organizzato un follow up e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose. Nei casi in cui sia stata emessa una diagnosi di epatite (incluso danno epatocellulare, colestatico, o misto), il trattamento con olanzapina deve essere sospeso.

Neutropenia
Si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono medicinali notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia o a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata riportata comunemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.8).

Interruzione del trattamento
Quando olanzapina viene interrotta bruscamente, sono stati riportati raramente (≥0,01% e < 0,1 %) sintomi acuti come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea o vomito.

Intervallo QT
In studi clinici, nei pazienti trattati con olanzapina i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QT corretto (intervallo QT corretto secondo Fridericia – QTcF - ≥ 500 millisecondi (msec) in qualsiasi momento dopo la misurazione del valore basale in pazienti con valore basale di QTcF < 500 msec) sono risultati infrequenti (0,1 % -1 %), senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto al placebo. Tuttavia, come per altri medicinali antipsicotici, si consiglia cautela quando l'olanzapina viene prescritta insieme con medicinali notoriamente in grado di determinare un prolungamento dell'intervallo QT corretto, specie negli anziani, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia.

Tromboembolismo
È stata riportata non comunemente (> 01% e <1 %) un'associazione temporale del trattamento con olanzapina e il tromboembolismo venoso. Non è stata stabilita una relazione causale tra il verificarsi del tromboembolismo venoso e il trattamento con olanzapina. Tuttavia, dal momento che i 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 del Sistema Nervoso Centrale (SNC)
A causa degli effetti primari di olanzapina sul SNC, si raccomanda cautela quando il medicinale viene assunto contemporaneamente ad altri medicinali ad azione centrale e ad alcool. Poiché l'olanzapina dimostra di possedere *in vitro* un'attività dopamino-antagonista, questo medicinale può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

Convulsioni
L'olanzapina deve essere usata con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni o che sono soggetti a fattori che possono abbassare la soglia epilettica. In questi pazienti, trattati con olanzapina, è stata riscontrata *comunemente* la comparsa di crisi epilettiche. Nella maggioranza di questi casi, le

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

crisi epilettiche o i fattori di rischio per la comparsa di epilessia erano descritti nell'anamnesi.

Discinesia tardiva
In 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 o la sospensione della dose. Tali sintomi possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

Ipotensione posturale
In studi clinici con olanzapina effettuati su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri medicinali antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna nei pazienti di oltre 65 anni di età.

Morte cardiaca improvvisa
In studi post-marketing con olanzapina, in pazienti in trattamento con olanzapina è stato riportato evento di morte cardiaca improvvisa. In uno studio di coorte osservazionale in retrospettiva, il rischio di presunta morte cardiaca improvvisa in pazienti trattati con olanzapina era circa il doppio del rischio in pazienti che non utilizzavano antipsicotici. Nello studio, il rischio di olanzapina era comparabile al rischio di antipsicotici atipici inclusi in un'analisi di gruppo.

Uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni
L'uso di olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti. Studi effettuati su pazienti di età compresa tra i 13 e i 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, incluso aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici e aumenti dei livelli di prolattina. I risultati nel lungo termine associati con questi eventi non sono stati studiati e restano sconosciuti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Fenilalanina
Olanzapina Torrent compresse orodispersibili contiene aspartame, che è una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per le persone che affette da fenilchetonuria.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Potenziali interazioni che riguardano l'olanzapina
Poiché l'olanzapina è metabolizzata dal CYP1A2, le sostanze che possono specificatamente indurre o inibire questo isoenzima possono influenzare la farmacocinetica di olanzapina.

Induzione del CYP1A2
Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo e dalla carbamazepina, che possono portare ad una riduzione delle concentrazioni di olanzapina. È stato osservato solo un incremento da lieve a moderato nella clearance di olanzapina. Le conseguenze sul piano clinico sono verosimilmente limitate, ma si raccomanda un monitoraggio clinico e, se necessario, può essere

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

preso in considerazione un aumento della dose 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 la somministrazione di fluvoxamina l'incremento medio della Cmax 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 la ciprofloxacina, il trattamento con olanzapina dovrebbe 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 l'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 dell'olanzapina di influire su altri medicinali

L'olanzapina può opporsi agli effetti degli agonisti della dopamina diretti e indiretti.

L'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).

L'olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.

Il monitoraggio terapeutico dei livelli plasmatici di valproato non ha indicato che sia richiesto un aggiustamento della dose di valproato dopo la contemporanea somministrazione di olanzapina.

Attività generale del SNC
Si deve usare cautela nei pazienti che consumano alcool o assumono medicinali che possono causare depressione del sistema nervoso centrale.

In pazienti con malattia di Parkinson e demenza l'uso contemporaneo di olanzapina con medicinali anti-Parkinson non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Intervallo QT
Si deve usare cautela se olanzapina viene somministrata contemporaneamente con medicinali noti per determinare un aumento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

I neonati esposti agli antipsicotici (compresa Olanzapina), durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse tra cui sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono state effettuate segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio e 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, l'olanzapina è stata eliminata 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 mentre sono in terapia con olanzapina.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza e capogiri, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nell'utilizzare macchinari, inclusi i veicoli a motore.

4.8. Effetti indesiderati

Adulti
Nel corso degli studi clinici le reazioni avverse, associate con l'uso di olanzapina, più frequentemente riportate (osservate nel ≥1% dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiri, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento, piressia, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, valori elevati di gamma glutamiltransferasi, valori elevati di acido urico , valori elevati di creatina fosfochinasi ed edema.

Tabella delle reazioni avverse
La seguente tabella elenca le reazioni avverse e gli esami di laboratorio osservati a seguito di segnalazioni spontanee e durante gli studi clinici. Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100 ,< 1/10), non comune (≥ 1/1000 , < 1/100), raro (≥ 1/10,000 , <1/1.000 %), molto raro (<1/10.000), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sui dati disponibili).

Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Raro**
Patologie del sistema emolinfopoietico			

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Eosinofilia Leucopenia[10] Neutropenia[10]		Trombocitopenia[11]
Disturbi del sistema immunitario			
		Ipersensibilità[11]	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Aumento di peso[1]	Aumentati livelli di colesterolo[2,3] Aumentati livelli di glucosio[4] Aumentati livelli dei trigliceridi[2,5] Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, incluso qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4)[11]	Ipotermia[12]
Patologie del sistema nervoso			
Sonnolenza	Capogiri Acatisia[6] Parkinsonismo[6] Discinesia[6]	Crisi epilettiche in cui nella maggior parte dei casi venivano riportati una storia di crisi epilettiche o la presenza di fattori di rischio per la comparsa di crisi epilettiche[11] Distonia (inclusa la crisi oculogira)[11] Discinesia tardiva[11] Amnesia[9] Disartria	Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4)[12] Sintomi da sospensione[7, 12]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
		Epistassi[9]	
Patologie cardiache			
		Bradicardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4)[11]
Patologie vascolari			

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ipotensione ortostatica[10]		Tromboembolismo (incluse embolia polmonare e trombosi venosa profonda)	
Patologie gastrointestinali			
	Lievi, transitori effetti anticolinergici inclusi stipsi e secchezza della bocca	Distensione addominale[9]	Pancreatite[11]
Patologie epatobiliari			
	Aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche (ALT, AST), specie all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		Epatite (inclusi danno epatocellulare, colestatico, o misto)[11]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo			
	Artralgia[9]		Rabdomiolisi[11]
Patologie renali e urinarie			
		Incontinenza urinaria, Ritenzione urinaria Difficoltà ad iniziare la minzione[11]	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			
	_Disfunzione	Amenorrea	Priapismo[12]

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	erettile nei maschi Diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine	Aumento di volume mammario Galattorrea nelle femmine Ginecomastia/aumento di volume mammario nei maschi	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
	Astenia Affaticamento Edema *Piressia*[10]		
Esami diagnostici			
Aumentati livelli di prolattinemia[8]	Aumento della fosfatasi alcalina[10] Valori elevati di creatinfosfochinasi[11] Valori elevati di gamma glutamiltransferasi[10] Valori elevati di acido urico[10]	Aumento della bilirubina totale	
			Non nota
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			
			Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)

1 Aumento di peso clinicamente significativo è stato osservato in tutte le categorie di Body Mass Index (BMI) presenti al basale. In seguito al trattamento a breve termine (durata media 47 giorni) l'aumento di peso $\geq$ 7% del peso corporeo al basale è stato molto comune (22,2%), $\geq$ 15% è stato comune (4,2%) e $\geq$ 25% è stato non comune (0,8%). Nell'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) sono stati molto comuni (64,4%, 31,7% e 12,3%) i pazienti che hanno acquistato $\geq$7%, $\geq$15% e $\geq$ 25% del loro peso corporeo al basale.

2 Incrementi medi nei valori lipidici a digiuno (colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi) sono stati maggiori in quei pazienti senza evidenze di alterazioni lipidiche al basale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

8 Negli studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno superato il limite superiore del normale intervallo in circa il 30% dei pazienti trattati con olanzapina con valori di prolattina normali al basale. Nella maggioranza di questi pazienti gli aumenti erano generalmente lievi, e sono rimasti due volte al di sotto del limite superiore del normale intervallo.

[9] Evento avverso identificato in studi clinici nel Database Integrato per olanzapina.

[10] Stabilito in base a valori misurati in studi clinici nel Database Integrato per olanzapina.

[11] Evento avverso identificato nei rapporti spontanei post-marketing e con frequenza determinata usando il Database Integrato per olanzapina.

[12] 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 4-6 mesi.

Informazioni aggiuntive su particolari categorie di popolazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 e incontinenza urinaria.

In studi clinici su pazienti con psicosi iatrogena (agonisti della dopamina) associata alla 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 e olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1 %; gli elevati livelli plasmatici di valproato potrebbero essere un potenziale fattore contribuente. Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo ad un'aumentata incidenza (≥ 10 %) di tremore, secchezza della bocca, aumento dell'appetito ed aumento di peso. Frequentemente è stato riportato anche disturbo del linguaggio.

Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento ≥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 ≥ 7 % del peso corporeo iniziale nel 39,9 % dei pazienti.

Bambini e adolescenti
L'olanzapina non è indicata nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età. Sebbene non siano stati effettuati studi clinici progettati per confrontare gli adolescenti con gli adulti, i dati ottenuti dagli studi sugli adolescenti sono stati confrontati con quelli ottenuti da studi sull'adulto.

La seguente tabella riassume le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza nei pazienti adolescenti (di età compresa tra i 13 e i 17 anni) rispetto ai pazienti adulti o reazioni avverse riportate esclusivamente durante studi clinici a breve termine su pazienti adolescenti. Un aumento di peso clinicamente significativo (≥ 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 (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione *Molto comune:* aumento di peso[13], aumentati livelli dei trigliceridi[14], aumento dell'appetito. *Comune:* aumentati livelli di colesterolo[15].
Patologie del sistema nervoso *Molto comune:* sedazione (inclusi: ipersonnia, letargia, sonnolenza).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patolgie gastrointestinali *Comune:* secchezza della bocca.
Patologie epatobiliari *Molto comune:* aumenti delle transaminasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
Esami diagnostici *Molto comune:* riduzione della bilirubina totale, aumento delle GGT, aumentati livelli di prolattinemia[16].

13 A seguito del trattamento a breve termine (durata media 22 giorni) un aumento di peso ≥ 7 % del peso corporeo (kg) al basale è stato molto comune (40,6%), ≥ 15 % del peso corporeo (kg) al basale è stato molto comune (7,1%) e ≥ 25% è stato comune (2,5%). Nell'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane), l'89,4 ha guadagnato ≥ 7 %, il 55,3% ha guadagnato ≥ 15 % e il 29,1% ha guadagnato ≥ 25% del loro peso corporeo al basale.

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

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

16 Aumentati livelli di prolattinemia sono stati riportati nel 47,4 % dei pazienti adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: http://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 o 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 di circa 2 g di olanzapina orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento
Non esiste un antidoto specifico per l'olanzapina. Non è consigliata l'induzione dell'emesi. Può essere indicato seguire le procedure standard per il trattamento del sovradosaggio (ad esempio lavanda gastrica, 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 e un monitoraggio delle funzioni vitali, comprendenti il trattamento dell'ipotensione e del collasso circolatorio e il mantenimento della funzione respiratoria. Non usare adrenalina, 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 riconoscere 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: antipsicotici: diazepine, oxazepine, e tiazepine .
Codice ATC: N05A H03.

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

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki; < 100 nM) per i recettori della serotonina 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6; della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; per i recettori colinergici di tipo muscarinico m_1-m_5; per quelli adrenergici alfa-1 ed istaminici H_1. Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico (5HT), 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-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2. 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, un test predittivo dell'attività antipsicotica, a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia, un 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 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 D_2. Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici e al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

Efficacia clinica
In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizo-affettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (P = 0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

In pazienti con mania od episodio misto di disturbo bipolare, olanzapina ha dimostrato un'efficacia superiore sia al placebo che al valproato semisodico (divalproex) nel ridurre i sintomi della mania per oltre 3 settimane. Olanzapina ha dimostrato anche risultati di efficacia comparabili ad aloperidolo in termini di rapporto dei pazienti che hanno conseguito una remissione sintomatica della mania e della depressione dopo 6 e 12 settimane. In uno studio di terapia combinata su pazienti trattati con litio o valproato per un minimo di 2 settimane, l'aggiunta di 10 mg di olanzapina (terapia combinata con litio o valproato) è stata superiore nel determinare una riduzione dei sintomi della mania dopo 6 settimane rispetto alla monoterapia con litio o valproato.

In uno studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi in pazienti con episodio maniacale che avevano conseguito la remissione con olanzapina e che poi erano stati randomizzati ad olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di insorgenza sia di nuovo episodio maniacale che di nuovo episodio depressivo.

In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi in pazienti con episodio maniacale che avevano conseguito la remissione con una terapia combinata di olanzapina e litio e che erano stati successivamente randomizzati ad olanzapina o litio in monoterapia, olanzapina è risultata statisticamente non inferiore al litio all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari (olanzapina 30,0 %, litio 38,3 %; P = 0,055).

In uno studio di 18 mesi in pazienti con episodio maniacale o misto stabilizzati con una terapia combinata di olanzapina e uno stabilizzatore dell'umore (litio o valproato), la terapia a lungo termine con associazione di olanzapina e litio o valproato non è risultata superiore in modo statisticamente significativo alla monoterapia con litio o valproato nel ritardare l'insorgenza di nuovi episodi bipolari, definiti sulla base di criteri diagnostici.

Popolazione pediatrica

L'esperienza negli adolescenti (di età compresa tra i 13 e i 17 anni) è limitata ai dati di efficacia a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare di tipo I (3 settimane), che hanno coinvolto meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata usata con una dose flessibile, partendo con 2,5 mg al giorno ed aumentandola fino a 20 mg al giorno. Durante il trattamento con olanzapina, gli adolescenti erano aumentati di peso significativamente di più rispetto agli adulti. L'entità delle variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno, colesterolo LDL, trigliceridi e dei livelli di prolattina era stata maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Non ci sono dati sul mantenimento dell'effetto e sono limitati i dati sulla sicurezza nel lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Le compresse orodispersibili di olanzapina possono essere usate come alternativa alle compresse rivestite di olanzapina.

Assorbimento
L'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 orale 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'α1 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 ematoencefalica. 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 di eliminazione nei volontari sani anziani (65 anni e oltre) 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 donne risulta in una certa misura prolungata rispetto agli uomini (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 funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina < 10 ml/min), non si è riscontrata una differenza significativa nell'emivita di eliminazione 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 (uomini e donne), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 l/ora).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 tra individui.

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

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'alfa-1 glicoproteina acida.

Popolazione pediatrica
Adolescenti (di età compresa tra i 13 e i 17 anni): il profilo farmacocinetico di olanzapina è simile negli adolescenti e negli adulti. Negli studi clinici, il periodo di esposizione medio di olanzapina è stato approssimativamente del 27 % più alto negli adolescenti. Differenze demografiche tra gli adolescenti e gli adulti includono un peso corporeo medio più basso ed un numero inferiore di adolescenti erano fumatori. Tali fattori probabilmente contribuiscono a un più alto periodo di esposizione medio osservato 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. 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 sono state tollerate senza risultare 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 a 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 é sviluppata tolleranza. Ad alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica: sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; tuttavia, 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 (esposizione totale all'olanzapina [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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tossicità sulla riproduzione
L'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 e una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi
L'olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di test standard, compresi i test di mutagenesi effettuati sia sui batteri sia sui tessuti di mammifero *in vivo* e *in vitro*.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Aspartame (E951)
Crospovidone di Tipo A
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di Validità

36 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio

Olanzapina Torrent 2.5 mg
Confezioni: 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 70 compresse.
Olanzapina Torrent 5 mg
Confezioni: 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 70 compresse.
Olanzapina Torrent 7.5 mg
Confezioni: 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 70 compresse.
Olanzapina Torrent 10 mg
Confezioni: 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 70 compresse.
Olanzapina Torrent 15 mg
Confezioni: 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 70 compresse.
Olanzapina Torrent 20 mg

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Confezioni: 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 70 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Torrent Pharma GmbH
Suedwestpark 50
90449 Nürnberg
Germania

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).