

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olanzapina Accord 2,5 mg compresse rivestite con film
Olanzapina Accord 5 mg compresse rivestite con film
Olanzapina Accord 10 mg compresse rivestite con film
Olanzapina Accord 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Per 2,5 mg:

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

Eccipiente con effetti noti: Lattosio 58,61 mg

Per 5 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: Lattosio 56,24 mg

Per 10 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: Lattosio 112,48 mg

Per 20 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: Lattosio 224,96 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Per 2,5 mg:

Compresse di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, rivestite con film, di dimensione pari a 5,6 mm, lisce su entrambi i lati.

Per 5 mg:

Compresse di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, rivestite con film, di dimensione pari a 6,4 mm, con la scritta 'O1' impressa su di un lato e lisce sull'altro.

Per 10 mg:

Compresse di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, rivestite con film, di dimensione pari a 8,0 mm, con la scritta 'O3' impressa su di un lato e lisce sull'altro.

Per 20 mg:

Compresse di colore rosa chiaro, rotonde, biconvesse, rivestite con film, di dimensione pari a 9,6 mm, lisce su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Olanzapina Accord è indicata per il trattamento della schizofrenia.

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Schizofrenia: Il dosaggio iniziale raccomandato di Olanzapina Accord è 10 mg/die.

Episodio maniacale: il dosaggio iniziale è di 15 mg da somministrare in un'unica dose giornaliera in monoterapia o 10 mg/die in terapia combinata (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione di nuovi episodi di mania nel disturbo bipolare: il dosaggio iniziale raccomandato è 10 mg/die. Nei pazienti che stanno ricevendo Olanzapina Accord per il trattamento dell'episodio maniacale, continuare la terapia allo stesso dosaggio per la prevenzione di nuovi episodi di malattia. Se si verifica un nuovo episodio maniacale, misto o depressivo, il trattamento con Olanzapina Accord 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 maniacale e della prevenzione di nuovi episodi di malattia nel disturbo bipolare, in base alla condizione clinica del paziente il

dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg/die. L'incremento ad una dose superiore al dosaggio inizialmente raccomandato è consigliato solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica e deve generalmente attuarsi ad intervallo di tempo non inferiori alle 24 ore.

Olanzapina Accord può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione dei pasti poiché l'assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si interrompe la somministrazione di Olanzapina Accord si deve prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

Popolazione speciale:

Pazienti anziani

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

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

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

Fumatori

Di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei fumatori rispetto ai non fumatori. Il metabolismo dell'olanzapina può essere indotto dal fumo. Si raccomanda un monitoraggio medico e se necessario si può riprendere in considerazione un aumento della dose di olanzapina (vedere paragrafo 5.2).

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 paragrafo 4.5 e paragrafo 5.2).

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 ed 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).

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 può richiedere da diversi giorni ad alcune settimane. In questo periodo i pazienti devono essere attentamente controllati.

Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza

Non è raccomandato l'uso di olanzapina in 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 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con psicosi e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi 2 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 a un aumento di mortalità comprendono età superiore ai 65 anni, disfagia, sedazione, malnutrizione e disidratazione, malattie polmonari (ad es. polmonite anche *ab ingestis*) o uso concomitante di benzodiazepine. Comunque, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici, sono stati riportati eventi avversi cerebrovascolari (EACV, ad es. ictus, attacco ischemico transitorio), 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% vs. 0,4%). Tutti i pazienti trattati con olanzapina e placebo che hanno presentato un evento avverso cerebrovascolare avevano fattori di rischio preesistenti. L'età superiore ai 75 anni e la demenza vascolare/mista sono stati identificati come fattori di rischio per la comparsa di EACV in corso di trattamento con olanzapina. L'efficacia di olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

Malattia di Parkinson

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

Iperglicemia e diabete

Raramente sono stati riportati iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di un diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati descritti alcuni casi in cui un precedente aumento della massa corporea poteva costituire un fattore predisponente.

È suggerito un monitoraggio clinico appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio la misurazione della glicemia al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, annualmente.

I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, compresa Olanzapina Accord, 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 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 dislipidemicici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, compresa Olanzapina Accord, 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.

Funzione epatica

Frequentemente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche, ALT e AST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consiglia cautela e controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di compromissione epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con medicinali potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico o di entrambi), il trattamento con olanzapina deve essere sospeso.

Neutropenia

Si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono medicinali notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielodepressione/mielotossicità indotta da farmaci, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una

malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata riportata frequentemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.8).

Interruzione del trattamento

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

Intervallo QT

Negli studi clinici, in pazienti trattati con olanzapina i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QTc (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 non comuni (0,1%-1%), senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto ai controlli con placebo. Comunque, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con medicinali notoriamente in grado di determinare un prolungamento dell'intervallo QTc, specie nel soggetto anziano, 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 i pazienti con schizofrenia si presentano spesso con fattori di rischio acquisiti per il tromboembolismo venoso, devono essere identificati tutti i fattori di rischio del VTE, come ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti, e adottate misure preventive.

Attività generale del SNC

A causa degli effetti primari di olanzapina sul SNC, si raccomanda cautela quando il medicinale viene assunto contemporaneamente ad alcool o ad altri medicinali ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere *in vitro* un'attività dopamino-antagonista, questo medicinale può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti ed 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. Nei pazienti trattati con

olanzapina, la comparsa di crisi epilettiche è stata riscontrata non comunemente. Nella maggioranza di questi casi, la storia di epilessia o i fattori di rischio per la comparsa di crisi epilettiche erano stati descritti nell'anamnesi.

Discinesia tardiva

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

Ipotensione posturale

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

Morte cardiaca improvvisa

Nelle segnalazioni 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 due 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

Le compresse di Olanzapina Accord contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di carenza di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Potenziati interazioni che riguardano olanzapina:

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

Induzione del CYP1A2: Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo e dalla carbamazepina, che possono portare ad una riduzione delle concentrazioni di olanzapina. E' stato osservato solo un incremento da lieve a moderato nella clearance di olanzapina. Le conseguenze sul piano clinico sono verosimilmente limitate, ma si raccomanda un monitoraggio clinico e se necessario può essere preso in considerazione un aumento del dosaggio di olanzapina (vedere paragrafo 4.2).

Inibizione del CYP1A2: E' stato dimostrato che la fluvoxamina, uno specifico inibitore dell'attività del CYP1A2, inibisce significativamente il metabolismo di olanzapina. Dopo somministrazione di fluvoxamina l'incremento medio della C_{max} di olanzapina è stato del 54% nelle donne non fumatrici e del 77% nei maschi fumatori. 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, 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 del dosaggio di olanzapina.

Diminuita biodisponibilità: Il carbone attivo riduce la biodisponibilità di olanzapina per via orale del 50-60% e deve essere preso almeno 2 ore prima o dopo olanzapina. La fluoxetina (un inibitore del CYP2D6), dosi singole di un antiacido (alluminio, magnesio) o di cimetidina non influenzano significativamente la farmacocinetica di olanzapina.

Potenziale capacità di olanzapina di influire su altri medicinali

Olanzapina può opporsi agli effetti dei 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 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 ricevono medicinali che possono causare depressione del SNC. 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 QTc

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Gli effetti sulla fertilità sono sconosciuti (vedi sezione 5.3 per le informazioni precliniche).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli 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 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 in misura $\geq 1\%$ dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiro, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori e asintomatici delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento, piressia, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, alti livelli di gamma glutamiltrasferasi, alti livelli di acido urico, alti livelli di creatina fosfochinasi ed edema.

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca le reazioni avverse e gli esami di laboratorio osservate a seguito di segnalazioni spontanee e durante gli studi clinici. Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Non nota |
|--|--|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | | |
| | Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰ | | Trombocitopenia ¹¹ | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | | |
| | | Ipersensibilità ¹¹ | | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | | |
| Aumento | Aumentati | Sviluppo o | Ipotermia ¹² | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|---|---|--|
| di peso ¹ | livelli di colesterolo ^{2,3} Aumentati livelli di glucosio ⁴ Aumentati livelli di trigliceridi ^{2,5} Glicosuria Aumento dell'appetito | esacerbazione del diabete occasionalment e associato con chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4) ¹¹ | | |
| Patologie del sistema nervoso | | | | |
| Sonnolenza | Capogiro Acatisia ⁶ Parkinsonism o ⁶ Discinesia ⁶ | Crisi epilettiche in cui nella maggior parte dei casi venivano segnalate 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 cardiache | | | | |
| | | Bradycardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4) | Tachicardia/fibrillazione ventricolare Morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) ¹¹ | |
| Patologie vascolari | | | | |
| Ipotensione ortostatica ¹⁰ | | Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere | | |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | paragrafo 4.4) | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | |
| | | Epistassi ⁹ | | |
| Patologie gastrointestinali | | | | |
| | Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti stipsi e bocca secca | Distensione addominale ⁹ | Pancreatite ¹¹ | |
| Patologie epatobiliari | | | | |
| | Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4) | | Epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico o di entrambi) ¹¹ | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | |
| | Eruzione cutanea | Reazione di fotosensibilità Alopecia | | Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS) |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | | |
| | Artralgia ⁹ | | Rabdomiolisi ¹¹ | |
| Patologie renali e urinarie | | | | |
| | | Incontinenza urinaria Ritenzione urinaria | | |

| | | | | |
|---|--|--|-------------------------|--|
| | | Esitazione urinaria ¹¹ | | |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | | | | |
| | | | | Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6) |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | | |
| | Disfunzione erettile nei maschi Diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine | Amenorrea Aumento di volume mammario Galattorrea nelle femmine Ginecomastia/aumento di volume mammario nei maschi | Priapismo ¹² | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | | |
| | Astenia Affaticamento Edema Piressia ¹⁰ | | | |
| Esami diagnostici | | | | |
| Aumentati livelli di prolattinemia ⁸ | Aumento della fosfatasi alcalina ¹⁰ Aumento della creatinofosfochinasi ¹¹ Aumento della gamma glutamiltrasferasi ¹⁰ Aumento dell'acido urico ¹⁰ | Aumento della bilirubina totale | | |

¹Aumento 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 rispetto al basale $\geq 7\%$ è stato molto comune (22,2%), $\geq 15\%$ è stato comune (4,2%), e $\geq 25\%$ è stato non comune (0,8%).

Con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) i pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ rispetto al basale sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4%, 31,7% e 12,3%).

²Incrementi 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.

³Osservato 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 (≥ 7 mmol/l).

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

⁵Osservati per valori normali a digiuno al basale ($< 1,69$ mmol/L) che diventano 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).

⁶In 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 pre-esistenza 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.

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

⁸In 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 due volte al di sotto del limite superiore del range normale

⁹Evento avverso identificato da studi clinici presenti nel Database Integrato per olanzapina.

¹⁰Come valutato da valori misurati da studi clinici presenti nel Database Integrato per olanzapina.

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

¹²Evento avverso identificato da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza stabilita al limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% utilizzando 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 i disturbi della deambulazione e le cadute sono state reazioni avverse molto frequentemente associate all'uso di olanzapina. Sono stati comunemente 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 a malattia di Parkinson, il peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e le allucinazioni sono state riferite molto comunemente e con maggiore frequenza che con placebo.

In uno studio clinico condotto nei pazienti con mania bipolare, la terapia combinata con valproato ed 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 ($\geq 10\%$) di tremore, secchezza della bocca, aumento dell'appetito ed aumento di peso. Frequentemente è stato riportato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o divalproex, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento del $\geq 7\%$ del peso corporeo iniziale nel 17,4% dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di malattia è stato associato ad un aumento $\geq 7\%$ del peso corporeo iniziale nel 39,9% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

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

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

| |
|--|
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Molto comune:</i> Aumento di peso ¹³ , aumentati livelli dei trigliceridi ¹⁴ , aumento dell'appetito <i>Comune:</i> Aumentati livelli di colesterolo ¹⁵ |
| Patologie del sistema nervoso <i>Molto comune:</i> Sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza) |
| Patologie gastrointestinali <i>Comune:</i> Secchezza della bocca |
| Patologie epatobiliari |

Molto comune: Aumenti delle aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4)

Esami diagnostici

Molto comune: Riduzione della bilirubina totale, aumento delle GGT, aumentati livelli di prolattinemia¹⁶

¹³Dopo 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 $\geq 15\%$ rispetto al basale è stato comune (7,1%) e un aumento $\geq 25\%$ 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.

¹⁴Osservato per valori normali a digiuno al basale ($< 1,016$ mmol/l) che diventano 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).

¹⁵Variazioni 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 risultate molto comuni.

¹⁶Aumentati 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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

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

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

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina. Non è consigliata l'induzione del vomito. Può essere indicato seguire le procedure standard per il trattamento del sovradosaggio (per es. lavaggio gastrico, somministrazione di carbone attivo). La contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine.

Codice ATC: N05AH03

Effetti farmacodinamici

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

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

quelli dopaminergici D₂. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato, un test predittivo dell'attività antipsicotica, a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia, che è indicativo di effetti collaterali di tipo motorio. Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio con Tomografia ad Emissioni di Positroni (PET) condotti su volontari sani con dosi singole (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5-HT_{2A} superiore a quello dei recettori dopaminergici D₂. Inoltre, uno studio con Tomografia Computerizzata a Emissione di Singolo Fotone (SPECT), condotto su pazienti schizofrenici, ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D₂ di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

Efficacia clinica

In studi clinici controllati, due verso placebo e due su tre verso un comparatore attivo, condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomi sia positivi che negativi, 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 al basale di 16,6 secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore dal basale 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 o 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 tre mesi. Olanzapina ha dimostrato anche risultati di efficacia comparabili all'alooperidolo in relazione alla proporzione di 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) ha determinato una maggiore riduzione dei sintomi della mania rispetto alla monoterapia con litio o valproato dopo 6 settimane.

In uno studio di 12 mesi sulla prevenzione di episodi ricorrenti di malattia in pazienti con episodio maniacale che avevano conseguito la remissione con olanzapina e che poi erano stati randomizzati ad olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo all'endpoint primario della ricorrenza di episodi bipolari. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo nel prevenire la ricorrenza di un episodio sia maniacale che depressivo.

In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniacale che avevano conseguito la remissione con una terapia combinata di olanzapina e litio e che erano stati successivamente randomizzati ad olanzapina e litio in monoterapia, olanzapina è risultata statisticamente non inferiore al litio all'endpoint primario della ricorrenza di 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 sindromici (diagnostici).

Popolazione pediatrica

I dati controllati di efficacia negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) sono limitati a studi a breve termine sulla schizofrenia (6 settimane) e sulla mania associata a disturbo bipolare tipo I (3 settimane), che hanno coinvolto meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata usata con dosaggio flessibile, partendo con 2,5 mg/die e aumentando fino a 20 mg/die. 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 controllati sul mantenimento dell'effetto o sulla sicurezza nel lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le informazioni di sicurezza a lungo termine sono limitate a dati open-label 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 cibo. La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione dell'olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (65 anni e oltre) è risultata aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 vs 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 > di 65 anni, un dosaggio giornaliero da 5 a 20 mg non ha causato nessun particolare profilo di reazioni avverse.

L'emivita media nelle femmine è risultata un pò prolungata rispetto ai maschi (36,7 vs 32,3) e la clearance ridotta (18,9 vs 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

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min) non è stata riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 vs 32,4 ore) e nella clearance (21,2 vs 25,0 l/ora) rispetto ai soggetti sani. Uno

studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che circa il 57% dell'olanzapina radiomarcata viene eliminata con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

Fumatori

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

Nei soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 vs 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 vs 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 (di età compresa tra 13 e 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 fumatori tra gli adolescenti. 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 è stata di circa 210 mg/kg (topi) e 175 mg/kg (ratti). Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie,

dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

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

Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dose-correlata dei leucociti circolanti nei topi e la riduzione aspecifica dei leucociti circolanti nei ratti; comunque non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg/die (l'esposizione totale ad 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.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli estrali 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 nei 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

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* ed *in vitro*.

Cancerogenesi

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 monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Per 2,5 mg, 5 mg, 10 mg:

Ipromellosa (E464)
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Polisorbato 80 (E433)

Per 20 mg:

Ipromellosa
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Polisorbato 80 (E433)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono disponibili in confezioni da 15, 28, 30, 35, 56 o 70 compresse per il dosaggio da 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.

Le compresse sono disponibili in confezioni da 28, 30, 35, 56 o 70 compresse per il dosaggio da 20 mg.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Regno Unito

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

041598018 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598020 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 35
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598032 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598044 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 70
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598057 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598069 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 35
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598071 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598083 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 70
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598133 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598145 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 35
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598158 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598160 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 70
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598210 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598222 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 35
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598234 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598246 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 70
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

041598259 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 15
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598261 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 15
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
041598273 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 15
COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

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

6 Aprile 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco