

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olanzapina Aurobindo 2,5 mg compresse
Olanzapina Aurobindo 5 mg compresse
Olanzapina Aurobindo 7,5 mg compresse
Olanzapina Aurobindo 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2,5 mg di olanzapina.
Eccipiente con effetti noti: 45,25 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 5 mg di olanzapina.
Eccipiente con effetti noti: 90,50 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 7,5 mg di olanzapina.
Eccipiente con effetti noti: 135,75 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 10 mg di olanzapina.
Eccipiente con effetti noti: 181,00 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Olanzapina 2,5 mg compresse:
Compresse di colore giallo, circolari (5,2 mm di diametro), biconvesse, non rivestite, con impresso "C" su un lato e "45" sull'altro lato.

Olanzapina 5 mg compresse:
Compresse di colore giallo, circolari (6,5 mm di diametro), biconvesse, non rivestite, con impresso "C" su un lato e "46" sull'altro lato.

Olanzapina 7,5 mg compresse:
Compresse di colore giallo, circolari (7,5 mm di diametro), biconvesse, non rivestite, con impresso "C" su un lato e "47" sull'altro lato.

Olanzapina 10 mg compresse:
Compresse di colore giallo, circolari (8,0 mm di diametro), biconvesse, non rivestite, con impresso "C" su un lato e "48" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Olanzapina è efficace nel mantenimento del miglioramento clinico durante il proseguimento della terapia nei pazienti che hanno mostrato una risposta iniziale al trattamento.

Olanzapina è indicata per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi.

Olanzapina è indicata per la prevenzione della recidiva in pazienti con disturbo bipolare che hanno risposto al trattamento con olanzapina per gli episodi maniacali (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

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

Episodi maniacali: la dose iniziale è di 15 mg in singola dose giornaliera in monoterapia oppure di 10 mg al giorno in terapia di associazione (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione della recidiva nel disturbo bipolare: la dose iniziale raccomandata è di 10 mg/die. Per i pazienti che assumono olanzapina per il trattamento degli episodi maniacali, continuare la terapia per prevenire la recidiva alla stessa dose. In caso di un nuovo episodio maniacale, depressivo o misto, il trattamento con olanzapina deve essere continuato (con l'ottimizzazione della dose se necessario), con una terapia supplementare per il trattamento dei sintomi dell'umore, come indicato clinicamente.

Durante il trattamento per la schizofrenia, gli episodi maniacali e la prevenzione della recidiva nel disturbo bipolare, la dose giornaliera può essere successivamente aggiustata sulla base della condizione clinica individuale all'interno dell'intervallo 5-20 mg/die. Un aumento a una dose superiore alla dose iniziale raccomandata è consigliato solo dopo appropriata rivalutazione clinica e generalmente deve avvenire ad intervalli di non meno di 24 ore.

Olanzapina può essere somministrata con o senza cibo, poiché il suo assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si interrompe la terapia con olanzapina si deve considerare la riduzione graduale della dose.

Popolazioni speciali

Anziani

Una dose iniziale inferiore (5 mg/die) non è indicata di routine ma deve essere considerata per i soggetti al di sopra dei 65 anni e quando giustificato da fattori clinici (vedere anche paragrafo 4.4).

Compromissione della funzione renale e/o epatica

Per questi pazienti deve essere considerata una dose iniziale più bassa (5 mg). In caso di insufficienza epatica moderata (cirrosi, classe Child-Pugh A o B), la dose iniziale deve essere di 5 mg e deve essere aumentata solo con cautela.

Fumatori

Di routine, la dose iniziale e l'intervallo di dose non devono essere modificati per i non fumatori rispetto ai fumatori. Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo. Si raccomanda un monitoraggio clinico e, se necessario, può essere considerato un aumento del dosaggio di olanzapina (vedere paragrafo 4.5).

Quando è presente più di un fattore che può causare un rallentamento del metabolismo (sesso femminile, età avanzata, non fumatore), si deve tenere in considerazione la riduzione della dose iniziale. In questi pazienti l'aumento progressivo della dose, se indicato, deve essere prudente (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di olanzapina non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia. Negli studi a breve termine in pazienti adolescenti sono stati riferiti un maggiore aumento di peso, e alterazioni dei lipidi e della prolattina maggiori rispetto a quelli osservati nei 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 con 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 numerosi giorni ad alcune settimane. Durante questo periodo i pazienti devono essere attentamente monitorati.

Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza

Olanzapina non è raccomandata per un uso nei pazienti con psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza a causa di un aumento della mortalità e del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. In studi clinici controllati con placebo (6-12 settimane) in pazienti anziani (età media 78 anni) con psicosi e/o disturbi del comportamento correlati a demenza, l'incidenza di morte nel gruppo di pazienti trattati con olanzapina è aumentato di 2 volte rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,5% vs. 1,5% rispettivamente). La maggiore incidenza di morte non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose media giornaliera 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti ad aumentata mortalità includono età >65 anni, disfagia, sedazione, malnutrizione e disidratazione, malattie polmonari (ad es. polmonite, con o senza aspirazione) o uso concomitante di benzodiazepine. Tuttavia l'incidenza di morte è stata più elevata nei pazienti trattati con olanzapina rispetto a quelli trattati con placebo, indipendentemente dai fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici, sono stati riferiti eventi avversi cerebrovascolari (EACV, ad es. ictus, attacco ischemico transitorio), inclusi casi fatali. Gli eventi avversi cerebrovascolari sono aumentati di 3 volte nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (1,3% vs. 0,4% rispettivamente). Tutti i pazienti trattati con olanzapina e con placebo che hanno manifestato un evento cerebrovascolare avevano fattori di rischio precedenti. Un'età al di sopra dei 75 anni e demenza di tipo vascolare/misto sono stati identificati come fattori di rischio per gli eventi avversi cerebrovascolari in associazione con il trattamento con olanzapina. L'efficacia di olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

Malattia di Parkinson

L'uso di olanzapina non è raccomandato nel trattamento della psicosi indotta da agonisti della dopamina in pazienti con malattia di Parkinson. Negli studi clinici, sono stati segnalati, molto comunemente e più frequentemente rispetto al placebo, casi di peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e delle allucinazioni (vedere anche paragrafo 4.8), e l'olanzapina non è stata più efficace del placebo nel trattamento dei sintomi psicotici. In questi studi clinici, 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 alla dose di 2,5 mg/die e con un aumento graduale della dose fino a un massimo di 15 mg/die sulla base del giudizio dello sperimentatore.

Sindrome maligna da neurolettici (SMN)

La SMN è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita associata alla terapia antipsicotica. Sono stati segnalati rari casi di SMN anche in associazione con olanzapina. Le manifestazioni cliniche di SMN includono iperpiressia, rigidità muscolare, stato mentale alterato e segni di instabilità autonoma (polso o pressione sanguigna irregolare, tachicardia, diaforesi e aritmia cardiaca). Segni aggiuntivi possono includere un aumento della creatinfosfochinasi, mioglobulinuria (rhabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SMN o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i medicinali antipsicotici, inclusa olanzapina, devono essere interrotti.

Iperglicemia e diabete

Non comunemente sono stati segnalati casi di iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione del diabete, occasionalmente associati a chetoacidosi o coma, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, è stato riferito un precedente aumento di peso che può essere un fattore predisponente. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico 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 medicinali antipsicotici, inclusa olanzapina, devono essere tenuti sotto osservazione per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia (quali polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per lo sviluppo del diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un possibile peggioramento del controllo glicemico. Il peso deve essere monitorato regolarmente, ad esempio al basale, dopo 4,8,12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni tre mesi.

Alterazione dei lipidi

In studi clinici controllati con placebo, nei pazienti trattati con olanzapina sono state osservate alterazioni indesiderate nei lipidi (vedere paragrafo 4.8). Le alterazioni devono essere gestite in maniera clinicamente appropriata, in particolare nei pazienti dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi lipidici. Nei pazienti trattati con qualsiasi medicinale antipsicotico, inclusa olanzapina, i livelli lipidici devono essere monitorati regolarmente 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 l'olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica *in vitro*, l'esperienza durante gli studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di eventi ad essa correlati. Tuttavia, poiché l'esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattia concomitante è limitata, si consiglia cautela nella prescrizione di olanzapina in pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e condizioni correlate.

Funzionalità epatica

Sono stati comunemente osservati aumenti transitori, asintomatici delle aminotransferasi epatiche, ALT, AST, soprattutto all'inizio del trattamento. Si consigliano cautela e controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevati, in pazienti con segni e sintomi di compromissione epatica, in pazienti con condizioni precedenti associate a riserva funzionale epatica limitata e in pazienti in trattamento con medicinali potenzialmente epatotossici. Nei casi in cui sia stata diagnosticata epatite (inclusa lesione epatica epatocellulare, colestatica o mista), il trattamento con olanzapina deve essere interrotto.

Neutropenia

Si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia per qualunque causa, in pazienti che ricevono medicinali che notoriamente causano neutropenia, in pazienti con un'anamnesi di depressione/tossicità del midollo osseo farmaco-indotta, in pazienti con depressione del midollo osseo causata da malattia concomitante, radioterapia o chemioterapia, e in pazienti con condizioni ipereosinofile associate o con malattia mieloproliferativa. Neutropenia è stata comunemente segnalata quando olanzapina e valproato sono stati utilizzati in concomitanza (vedere paragrafo 4.8).

Sospensione del trattamento

Raramente sono stati segnalati sintomi acuti, quali sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea o vomito ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) quando olanzapina viene sospeso bruscamente.

Intervallo QT

Negli studi clinici, prolungamenti clinicamente significati dell'intervallo QTc (correzione QT Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisecondi [msec] in ogni momento dopo il basale nei pazienti con basale pari a QTcF < 500 msec) sono stati non comuni (da 0,1% a 1%) nei pazienti trattati con olanzapina, senza differenze significative associate a eventi cardiaci rispetto al placebo. Tuttavia, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta con medicinali che notoriamente causano un aumento dell'intervallo QTc, soprattutto nei pazienti anziani, nei pazienti con sindrome congenita del prolungamento QT, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipocaliemia o ipomagnesemia.

Tromboembolismo

L'associazione temporale del trattamento di olanzapina e tromboembolismo venoso (VTE) non è stata riportata comunemente ($> 0.1\%$ e $< 1\%$). Non è stata stabilita una relazione causale tra l'insorgenza del tromboembolismo venoso e il trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché i pazienti con schizofrenia spesso presentano fattori di rischio acquisiti per tromboembolismo venoso, devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per il VTE come ad es. l'immobilizzazione del paziente e devono essere prese misure di prevenzione.

Attività generale sul SNC

Considerati gli effetti primari di olanzapina sul SNC, si raccomanda cautela quando viene assunta in associazione con altri medicinali che agiscono a livello centrale e con alcool. Poiché l'olanzapina dimostra di possedere *in vitro* un'attività dopamino-antagonista, questo medicinale può antagonizzare gli effetti degli agonisti diretti e indiretti della dopamina.

Convulsioni

Olanzapina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con un'anamnesi di convulsioni o soggetti a fattori che possono ridurre la soglia epilettica. Non comunemente sono state segnalate convulsioni in pazienti quando venivano trattati con olanzapina. Nella maggioranza di questi casi, è stata riferita un'anamnesi di crisi epilettiche o di fattori di rischio ad esse associati.

Discinesia tardiva

In studi di comparazione di durata fino a un anno, l'olanzapina è stata associata ad una minor incidenza statisticamente significativa di discinesia tardiva derivante dal trattamento. Tuttavia il rischio di discinesia tardiva aumenta con l'esposizione a lungo termine; pertanto se compaiono segni o sintomi di discinesia tardiva in un paziente trattato con olanzapina, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Questi sintomi possono temporaneamente peggiorare o persino insorgere dopo l'interruzione del trattamento.

Ipotensione posturale

Negli studi clinici su olanzapina è stata frequentemente osservata ipotensione posturale nei pazienti anziani. Si raccomanda di controllare la pressione sanguigna periodicamente nei pazienti al di sopra dei 65 anni.

Morte cardiaca improvvisa

Nelle segnalazioni post-marketing è stato riferito l'evento di morte cardiaca improvvisa nei pazienti in trattamento con olanzapina. In uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, il rischio di presunta morte cardiaca improvvisa in pazienti trattati con olanzapina è stato circa due volte quello riscontrato in pazienti che non usavano 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 in pazienti di età compresa tra i 13 e i 17 anni hanno mostrato diverse reazioni avverse, inclusi aumento di peso, alterazioni nei parametri metabolici e aumenti nei livelli di prolattina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

Potenziati interazione che influenzano olanzapina

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

Induzione del CYP1A2

Il metabolismo di olanzapina può essere indotto dal fumo e dalla carbamazepina, che possono portare a concentrazioni ridotte di olanzapina. Sono stati osservati solo aumenti da lievi a moderati nella clearance di olanzapina. È probabile che le conseguenze cliniche siano limitate, ma si raccomanda il monitoraggio clinico e se necessario può essere preso in considerazione un aumento della dose di olanzapina (vedere paragrafo 4.2).

Inibizione del CYP1A2

La fluvoxamina, un inibitore specifico di CYP1A2, ha dimostrato di inibire in maniera significativa il metabolismo di olanzapina. L'aumento medio della C_{max} di olanzapina in seguito a somministrazione di fluvoxamina era del 54% nelle donne non fumatrici e del 77% negli uomini fumatori. L'aumento medio dell'AUC di olanzapina era rispettivamente del 52% e 108%. Una dose iniziale inferiore deve essere considerata in pazienti in trattamento con fluvoxamina o altri inibitori di CYP1A2, quali ciprofloxacina. Una riduzione della dose di olanzapina deve essere presa in considerazione se viene iniziato il trattamento con un inibitore di CYP1A2.

Ridotta biodisponibilità

Il carbone attivo riduce la biodisponibilità di olanzapina orale del 50-60% e deve essere preso almeno due ore prima o dopo olanzapina.

Fluoxetina (un inibitore di CYP2D6), singole dosi di antiacidi (alluminio, magnesio) o cimetidina non influenzano in maniera significativa la farmacocinetica di olanzapina.

Potenziati effetti di olanzapina su altri medicinali

Olanzapina può antagonizzare gli effetti degli agonisti diretti o indiretti della dopamina.

In vitro olanzapina non inibisce i principali isoenzimi di CYP450 (ad es. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Perciò non sono previste particolari interazioni, come verificate in studi *in vivo*, nei quali non è stata rilevata alcuna inibizione del metabolismo dei seguenti principi attivi: antidepressivi triciclici (metabolizzati principalmente da CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofillina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 e 2C19).

Olanzapina non ha mostrato interazioni quando somministrato in concomitanza con litio o biperidene.

Il monitoraggio terapeutico dei livelli plasmatici di valproato non ha indicato la necessità di un aggiustamento di dose di valproato dopo l'introduzione del trattamento concomitante con olanzapina.

Attività generale sul SNC

Si consiglia cautela in pazienti che consumano alcool o in trattamento con medicinali che possono causare depressione del sistema nervoso centrale.

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

Intervallo QTc

Si deve usare cautela quando olanzapina viene somministrata in concomitanza con medicinali che notoriamente aumentano l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere consigliate di avvertire il proprio medico se entrano in gravidanza o se stanno pianificando una gravidanza durante il trattamento con olanzapina. Ciò nonostante, poiché l'esperienza sull'uomo è

limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio al feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati riferiti casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio o disturbo della nutrizione. Pertanto 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 escreta nel latte materno. L'esposizione media del neonato (mg/kg) allo stato stazionario è stata stimata essere dell'1,8% della dose materna di olanzapina (mg/kg). Le madri devono essere avvertite di non allattare al seno se stanno prendendo olanzapina.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Adulti

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente (osservate in $\geq 1\%$ dei pazienti) associate all'uso di olanzapina negli studi clinici sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, elevati 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, fosfatasi alcalina aumentata, gammaglutamiltransferasi elevati, acido urico elevato, creatin fosfochinasi elevata ed edema.

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca le reazioni avverse e gli esami di laboratorio osservati nelle segnalazioni spontanee e negli studi clinici. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono presentate in ordine decrescente di gravità. I termini che indicano la frequenza sono definiti come segue: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100, < 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), Molto raro $< 1/10.000$, Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Aumento di peso ¹	Livelli elevati di colesterolo ^{2,3} Livelli elevati di glucosio ⁴ Livelli elevati di trigliceridi ^{2,5} Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associate a chetoacidosi o coma, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	Ipotermia ¹²	
Patologie del sistema nervoso				
Sonnolenza	Capogiro Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsioni in cui nella maggior parte dei casi venivano segnalati un'anamnesi di crisi epilettiche o la presenza di fattori di rischio per la comparsa di crisi epilettiche ¹¹ Distonia (inclusa oculorotazione) ¹¹ Discinesia tardiva ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4) ¹² Sintomi da astinenza ^{7,12}	
Patologie cardiache				
		Bradycardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia ventricolare /fibrillazione, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) ¹¹	
Patologie vascolari				
Ipotensione ortostatica ¹⁰		Tromboembolismo (inclusa embolia polmonare e trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.2)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
		Epistassi ⁹		
Patologie gastrointestinali				
	Effetti anticolinergici lievi e transitori inclusa costipazione bocca secca	Distensione addominale ⁹	Pancreatiti ¹¹	
Patologie epatobiliari				
	Aumenti transitori e		Epatite (o incluso	

	asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), in particolare all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		danno epatocellulare, colestatico o misto) ¹¹	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
	Artralgia ⁹		Rabdomiolisi ¹¹	
Patologie renali e urinarie				
		Incontinenza urinaria Ritenzione urinaria Difficoltà iniziale alla minzione ¹¹		
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				
				Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
	Disfunzione erettile negli uomini. Diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine	Amenorrea, Aumento del seno, galattorrea nelle femmine, ginecomastia/aumento del seno nei maschi	Priapismo ¹²	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Astenia Affaticamento Edema Piressia ¹⁰			
Esami diagnostici				

Livelli plasmatici di prolattina elevati	Aumento della fosfatasi alcalina ¹⁰ Alti livelli di creatina fosfochinasi ¹¹ Gammaglutammiltransferasi elevati ¹⁰ Acido urico elevato ¹⁰	Aumento della bilirubina totale		
--	---	---------------------------------	--	--

¹È stato osservato un aumento di peso significativo in tutte le categorie di Indice di Massa Corporea (BMI) al basale. In seguito al trattamento a breve termine (durata mediana 47 giorni), l'aumento di peso $\geq 7\%$ del peso corporeo al basale è stato molto comune (22,2%); l'aumento di peso $\geq 15\%$ è stato comune (4,2%) e quello $\geq 25\%$ è stato non comune (0,8%). I pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ rispetto al basale con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4 %, 31,7 % e 12,3 %).

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

³Osservati per i livelli normali a digiuno al basale ($< 5,17$ mmol/l) che sono aumentati a livelli più elevati ($\geq 6,2$ mmol/l). I cambiamenti nei livelli di colesterolo totale a digiuno dal limite al basale ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) a livelli più elevati ($\geq 6,2$ mmol/l) sono stati molto comuni.

⁴Osservati per livelli normali a digiuno al basale ($< 5,56$ mmol/l) che sono aumentati a livelli più elevati (≥ 7 mmol/l). I cambiamenti nel glucosio a digiuno dal limite al basale ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) a livelli più elevati (≥ 7 mmol/l) sono stati molto comuni.

⁵Osservati per livelli normali a digiuno al basale ($< 1,69$ mmol/l) che sono aumentati a livelli più elevati ($\geq 2,26$ mmol/l). I cambiamenti nei trigliceridi a digiuno dal limite al basale ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) a livelli più elevati ($\geq 2,26$ mmol/l) sono stati molto comuni.

⁶Negli studi clinici, l'incidenza di Parkinson e distonia nei pazienti trattati con olanzapina è stata numericamente più elevata, ma non differente in maniera statisticamente significativa rispetto alle dosi titolate di aloperidolo. In assenza di informazioni dettagliate sull'anamnesi di precedenti disturbi motori extrapiramidali tardivi e acuti individuali, al momento non è possibile concludere che olanzapina produca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali tardive.

⁷Sono stati segnalati sintomi acuti, quali sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea e vomito quando olanzapina viene sospesa bruscamente.

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

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

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

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

¹² Evento avverso identificato dalle segnalazioni spontanee con frequenza stimata al limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% utilizzando il Database Integrato di Olanzapina.

Esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane)

La percentuale dei pazienti che hanno manifestato reazioni avverse, cambiamenti significativi nell'aumento di peso, glucosio, colesterolo totale/LDL/HDL o trigliceridi è aumentata nel tempo. Nei pazienti adulti che hanno completato 9-12 mesi di terapia, la percentuale di aumento nel glucosio ematico medio è rallentata dopo circa 6 mesi.

Altre informazioni sulle popolazioni speciali

Negli studi clinici su pazienti anziani affetti da demenza, il trattamento con olanzapina è stato associato ad una maggiore incidenza di morte ed eventi avversi cerebrovascolari rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.4). Effetti indesiderati molto comuni associati all'uso di olanzapina in questo gruppo di pazienti sono stati andatura anomala e cadute. Sono stati osservati comunemente polmonite, aumento della temperatura corporea, letargia, eritema, allucinazioni visive e incontinenza urinaria. In studi clinici con pazienti affetti da psicosi farmaco-indotta (da un agonista della dopamina) associato con la malattia di Parkinson, sono stati segnalati molto comunemente e più frequentemente rispetto al placebo un peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e allucinazioni.

In uno studio clinico su pazienti con mania bipolare, la terapia associata di valproato e olanzapina ha dato esito ad una incidenza di neutropenia del 4,1%; elevati livelli plasmatici di valproato possono essere un potenziale fattore contribuente. Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo ad un aumento dei livelli (>10%) di tremore, bocca secca, aumento dell'appetito e aumento di peso. Comunemente sono stati segnalati anche disturbi nel linguaggio.

Durante il trattamento con olanzapina in associazione con litio o valproato, si è verificato un aumento del $\geq 7\%$ del peso corporeo al basale nel 17,4% dei pazienti durante la fase acuta di trattamento (fino a 6 settimane).

Il trattamento a lungo termine con olanzapina (oltre 12 mesi) per la prevenzione della recidiva nei pazienti con disturbo bipolare è stato associato ad un aumento del $\geq 7\%$ del peso corporeo al basale nel 39,9 dei pazienti.

Popolazione pediatrica

Olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Benché non siano stati condotti studi clinici disegnati per comparare gli adolescenti con gli adulti, i dati provenienti dagli studi sugli adolescenti sono stati comparati con quelli provenienti dagli studi sugli adulti.

La tabella seguente riassume le reazioni avverse riferite con maggiore frequenza nei pazienti adolescenti (età 13-17 anni) rispetto ai pazienti adulti o le reazioni avverse identificate solamente durante gli studi clinici a breve termine nei pazienti adolescenti.

Un aumento di peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$) si manifesta apparentemente con maggiore frequenza nella popolazione adolescente rispetto agli adulti ad esposizioni comparabili. L'entità dell'aumento di peso e la percentuale di pazienti adolescenti che hanno avuto un aumento di peso clinicamente significativo sono state maggiori con l'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane) rispetto all'esposizione a breve termine.

All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse vengono presentate in ordine decrescente di gravità. I termini che indicano la frequenza sono definiti come segue: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100, < 1/10$).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Aumento di peso¹³, aumentati livelli di trigliceridi¹⁴, aumento dell'appetito.

Comune: aumentati livelli di colesterolo¹⁵.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Sedazione (incluse: ipersonnia, letargia, sonnolenza).

Patologie gastrointestinali

Comune: Bocca secca.

Patologie epatobiliari

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

Esami diagnostici

Molto comune: Ridotta bilirubina totale, aumento delle GGT, livelli aumentati di prolattina plasmatica¹⁶.

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

¹⁴ Osservati per livelli normali a digiuno al basale ($< 1,016$ mmol/l) che sono aumentati a livelli più elevati ($\geq 1,467$ mmol/l) e i cambiamenti nei livelli dei trigliceridi a digiuno dal limite al basale ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) a livelli più elevati ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Cambiamenti nei livelli di colesterolo totale a digiuno dal livello normale al basale ($< 4,39$ mmol/l) a livelli più elevati ($\geq 5,17$ mmol/l) sono stati osservati comunemente. I cambiamenti nei livelli di colesterolo totale a digiuno dal limite al basale ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) a livelli più elevati ($\geq 5,17$ mmol/l) sono stati molto comuni.

¹⁶ Livelli elevati di prolattina plasmatica sono stati riferiti 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Sintomi molto comuni di sovradosaggio (incidenza $> 10\%$) includono tachicardia, agitazione/aggressività, disartria, numerosi sintomi extrapiramidali e ridotti livelli di coscienza che variano dalla sedazione al coma.

Altre conseguenze del sovradosaggio significative dal punto di vista medico includono delirio, convulsioni, coma, possibile sindrome maligna da neurolettici, depressione respiratoria, aspirazione, ipertensione o ipotensione, aritmie cardiache ($< 2\%$ dei casi di sovradosaggio) e arresto cardiopolmonare. Esiti fatali sono stati riferiti in sovradosaggi acuti a dosi basse, come con 450 mg, ma sono stati riferiti anche casi di sopravvivenza in seguito a sovradosaggio acuto di circa 2 g di olanzapina orale.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina. Non è raccomandata l'induzione dell'emesi. Possono essere utilizzate le procedure standard per il trattamento del sovradosaggio (ad es. lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo). È stato dimostrato che la somministrazione concomitante di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.

Devono essere effettuati trattamento sintomatico e monitoraggio delle funzioni vitali secondo il quadro clinico, inclusi il trattamento dell'ipotensione e del collasso circolatorio e il supporto della funzione respiratoria. Non usare epinefrina, dopamina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista, poiché la beta-stimolazione può peggiorare l'ipotensione. È necessario il monitoraggio

cardiovascolare per rilevare eventuali aritmie. La stretta supervisione medica e il monitoraggio devono continuare fino alla guarigione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Effetti farmacodinamici

Olanzapina è un agente antipsicotico, anti-maniacale e stabilizzatore dell'umore che mostra un ampio profilo farmacologico attraverso un certo numero di sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici, olanzapina ha mostrato una gamma di affinità recettoriali (K_i ; $<100\text{nM}$) per i recettori della serotonina $5\text{HT}_{2A/2C}$, 5HT_3 , 5HT_6 , della dopamina D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , dei muscarinici colinergici M_1 - M_5 , per i recettori adrenergici alfa 1 e dell'istamina H_1 . Studi sul comportamento animale con olanzapina hanno indicato antagonismo colinergico, dopaminergico e serotoninergico, coerente con il profilo di affinità recettoriale. Olanzapina ha dimostrato una maggiore affinità *in vitro* per i recettori della serotonina 5HT_2 rispetto ai recettori della dopamina D_2 e maggiore attività per 5HT_2 rispetto al D_2 nei modelli *in vivo*. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A_{10}), mentre ha scarso effetto sulle sequenze striatali (A_9) implicate nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la reazione di fuga condizionata, un test che suggerisce attività psicotica, a dosi inferiori a quelle che producono catalessi, un effetto indicativo di effetti indesiderati motori. Al contrario di altri agenti antipsicotici, Olanzapina aumenta la reazione nel test "ansiolitico".

In uno studio con PET (Tomografia ad Emissioni di Positroni) condotto su volontari sani con dose singola orale (10 mg), olanzapina ha mostrato un grado di affinità più elevato per il recettore 5HT_{2A} rispetto al recettore della dopamina D_2 . Inoltre, uno studio per immagini con SPECT (Tomografia a emissione di fotone singolo) in pazienti schizofrenici ha rivelato che i pazienti che rispondono a olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 inferiore rispetto a pazienti che rispondono a risperidone e ad altri antipsicotici, pur essendo comparabili ai pazienti che rispondono alla clozapina.

Efficacia clinica

In due studi su due controllati con placebo e in due studi su tre di comparazione con oltre 2900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomi positivi e negativi, olanzapina è stata associata a miglioramenti significativamente superiori dei sintomi sia negativi che positivi.

In uno studio multinazionale, comparativo in doppio cieco sulla schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbi correlati che includeva 1481 pazienti con vari gradi di sintomi depressivi associati (media al basale di 16,6 punti della scala di Montgomery-Asberg per la valutazione della depressione), un'analisi prospettica secondaria del cambiamento nel punteggio dell'umore dal basale all'endpoint ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p=0,001$) in favore di olanzapina (-0,6) rispetto ad aloperidolo (-3,1).

In pazienti con episodi maniacali o misti da disturbo bipolare, olanzapina ha dimostrato efficacia superiore al placebo e al valproato semisodico nella riduzione dei sintomi maniacali oltre le 3 settimane. Olanzapina ha inoltre dimostrato risultati di efficacia paragonabili all'alooperidolo in termini di rapporto di pazienti con remissione sintomatica di mania e depressione a 6 e 12 settimane. In uno studio sulla terapia in associazione su pazienti trattati con litio o valproato per un minimo di 2 settimane, l'aggiunta di olanzapina 10 mg (terapia concomitante con litio o valproato) ha dato luogo a una maggiore riduzione dei sintomi di mania rispetto alla monoterapia con litio o valproato dopo 6 settimane.

In uno studio sulla prevenzione della recidiva di 12 mesi in pazienti con episodi maniacali che avevano ottenuto una remissione con olanzapina, randomizzati a olanzapina o al placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo sull'endpoint primario di recidiva bipolare. Olanzapina ha inoltre mostrato un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di prevenzione della recidiva della mania o della depressione.

In un secondo studio sulla prevenzione della recidiva di 12 mesi in pazienti con episodi maniacali che avevano ottenuto una remissione con un'associazione di olanzapina e litio, randomizzati a olanzapina o a litio in monoterapia, olanzapina è stata statisticamente non inferiore al litio nell'endpoint primario della recidiva bipolare (olanzapina 30,0%, litio 38,8%; $p = 0,055$).

In uno studio sulla terapia in associazione di 18 mesi su pazienti con episodi maniacali o misti stabilizzati con olanzapina più uno stabilizzatore dell'umore (litio o valproato), la terapia concomitante di olanzapina con litio o valproato a lungo termine non è stata superiore in maniera statisticamente significativa rispetto al litio o al valproato in monoterapia nel ritardare la recidiva bipolare, definita secondo criteri sindromici (diagnostici).

Popolazione pediatrica

Dati controllati di efficacia negli adolescenti (età 13-17 anni) sono limitati a studi di breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbi bipolare di tipo I (3 settimane), che riguardano meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata utilizzata in dosi flessibili a partire da 2,5 mg e aumentando fino a 20 mg/die. Durante il trattamento con olanzapina, il peso degli adolescenti è aumentato in maniera significativa rispetto agli adulti. L'entità dei cambiamenti nei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) è stata maggiore negli adolescenti che negli adulti. Non ci sono dati controllati sul mantenimento dell'effetto o sulla sicurezza a lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'informazione sulla sicurezza nel lungo termine è essenzialmente limitata a dati in aperto, non controllati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, e raggiunge le massime concentrazioni plasmatiche tra le 5 e le 8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. Non è stata determinata la biodisponibilità conseguente alla somministrazione endovenosa.

Distribuzione

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1000 ng/ml olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all' $\alpha 1$ glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante il 10-N-glucuronide, che non attraversa la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-dimetilato e 2-idrossimetilato; entrambi hanno mostrato un'attività farmacologica significativamente minore 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 di eliminazione media dell'olanzapina in soggetti sani variava in funzione dell'età e del sesso.

Negli anziani sani (al di sopra dei 65 anni) l'emivita di eliminazione media era prolungata (51,8 verso 33,8 ore) e la clearance era ridotta (17,5 vs 18,2 l/h) rispetto ai soggetti non anziani. La variabilità farmacocinetica osservata nei soggetti anziani rientra nell'intervallo per i soggetti non anziani. In 44 pazienti con schizofrenia, >65 anni di età, il dosaggio da 5 a 20 mg/die non era associato con alcun profilo particolare di eventi avversi.

Nelle donne l'emivita media di eliminazione era piuttosto prolungata (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance era ridotta (18,9 verso 27,3 l/h) rispetto agli uomini. Tuttavia olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato un profilo di sicurezza paragonabile nelle donne (n=467) così come negli uomini (n=869).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina <10 ml/min) non vi è stata una significativa differenza nell'emivita di eliminazione media rispetto ai soggetti sani (37,7 verso 32,4) o nella clearance (21,2 verso 25,0 l/h). Uno studio di equilibrio di massa ha dimostrato che circa il 57% della olanzapina radiomarcata è apparsa nelle urine, principalmente nella forma dei suoi metaboliti.

Fumatori

Nei soggetti fumatori con disfunzione epatica lieve, l'emivita di eliminazione media (39,3 ore) era prolungata e la clearance (18,0 l/h) era ridotta similmente a soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 l/h).

Nei soggetti non fumatori rispetto a soggetti fumatori (uomini e donne) l'emivita di eliminazione media era prolungata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance era ridotta (18,6 verso 27,7 l/h).

La clearance plasmatica di olanzapina è minore nei soggetti anziani rispetto ai soggetti giovani, nelle donne rispetto agli uomini e nei non fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'entità dell'impatto di età, sesso e fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è piccola rispetto alla variabilità globale tra i diversi soggetti.

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

Popolazione pediatrica

Adolescenti (età 13-17 anni): la farmacocinetica di olanzapina è simile tra adolescenti e adulti. Negli studi clinici, l'esposizione media di olanzapina è stata circa il 27% più elevata negli adolescenti. Le differenze demografiche tra adolescenti e adulti includono un peso corporeo medio più basso e un numero minore di adolescenti era fumatore. Questi fattori possono contribuire all'esposizione media più elevata osservata negli adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (dose singola)

Segni di tossicità orale nei roditori erano caratteristici di potenti composti neurolettici: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione e ridotto aumento del peso. Le dosi letali mediane erano di circa 210 mg/kg (topi) e 175 mg/kg (ratti). I cani hanno tollerato dosi singole orali fino a 100 mg/kg senza mortalità. I segni clinici includevano sedazione, atassia, tremore, aumento del battito cardiaco, carico respiratorio, miosi e anoressia. Nelle scimmie, dosi singole orali fino a 100 mg/kg hanno dato luogo ad avvillimento e, a dosi più elevate, semi-coscienza.

Tossicità a dosi ripetute

In studi della durata fino a 3 mesi nei topi e fino a 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti predominanti sono stati depressione del SNC, effetti anticolinergici e disturbi ematici periferici. Si è sviluppata tolleranza alla depressione del SNC. I parametri di crescita erano ridotti a dosi elevate. Gli effetti reversibili coerenti con elevati livelli di prolattina nei topi includevano riduzione del peso delle ovaie e dell'utero, e cambiamenti morfologici nell'epitelio vaginale e nella ghiandola mammaria.

Tossicità ematica

Sono stati rilevati effetti sui parametri ematici in tutte le specie, incluse riduzioni dose-dipendenti dei leucociti circolanti nei topi e riduzioni non specifiche di leucociti circolanti nei ratti. Tuttavia, non è stata rilevata citotossicità a livello del midollo osseo. In alcuni cani trattati con 8 o 10 mg/kg/die (esposizione totale all'olanzapina (AUC) è 12-15 volte maggiore rispetto a quella nell'uomo trattato con una dose di 12 mg) si sono manifestate neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibili. In cani citopenici, non vi sono stati effetti avversi sul precursore e sulle cellule proliferanti del midollo osseo.

Tossicità riproduttiva

L'olanzapina non ha effetti teratogeni. La sedazione ha influenzato la performance di accoppiamento dei maschi dei ratti. I cicli estrali nei ratti sono stati influenzati a dosi di 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) e i parametri riproduttivi sono stati influenzati nei ratti a dosi di 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo). Nella prole dei ratti trattati con olanzapina, sono stati osservati ritardi nello sviluppo fetale e riduzione transitori dei livelli di attività della prole.

Mutagenicità

In una gamma completa di test standard, inclusi test di mutazione batterica e test su mammiferi *in vitro* e *in vivo*, l'olanzapina non ha mostrato attività mutagenica o clastogenica.

Carcinogenicità

Sulla base dei risultati di studi su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non è carcinogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Crospovidone (Tipo B)
Idrossipropilcellulosa (basso grado di viscosità)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezione in blister: 2 anni.
Confezione in flacone in HDPE: 18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister in PVC/ poliammide/alluminio/PVC/alluminio:
7, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 70, 96, 98 e 100 compresse.

Confezione in flacone in HDPE e chiusura in polipropilene con essiccante in gel di silice:
30 e 1000 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
via San Giuseppe, 102

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

040429019 - "2,5 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429021 - "2,5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429033 - "2,5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429045 - "2,5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429058 - "2,5 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429060 - "2,5 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429072 - "2,5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429084 - "2,5 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429096 - "2,5 mg compresse" 96 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429108 - "2,5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429110 - "2,5 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429348 - "2,5 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
040429351 - "2,5 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE
040429122 - "5 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429134 - "5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429146 - "5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429159 - "5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429161 - "5 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429173 - "5 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429185 - "5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429197 - "5 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429209 - "5 mg compresse" 96 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429211 - "5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429223 - "5 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429363 - "5 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
040429375 - "5 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE
040429401 - "7,5 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
040429413 - "7,5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/ PA/AL/PVC/AL
040429425 - "7,5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/ PA/AL/PVC/AL
040429437 - "7,5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/ PA/AL/PVC/AL
040429449 - "7,5 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
040429452 - "7,5 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
040429464 - "7,5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
040429476 - "7,5 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
040429488 - "7,5 mg compresse" 96 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
040429490 - "7,5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
040429502 - "7,5 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC/AL
040429514 - "7,5 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
040429526 - "7,5 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE
040429235 - "10 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429247 - "10 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429250 - "10 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429262 - "10 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429274 - "10 mg compresse" 35 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429286 - "10 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429298 - "10 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429300 - "10 mg compresse" 70 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429312 - "10 mg compresse" 96 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429324 - "10 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429336 - "10 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC-AL
040429387 - "10 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE

040429399 - "10 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/04/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco