

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 5 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 10 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 15 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 20 mg compresse rivestite

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene 2,5 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 102 mg.

### ZYPREXA 5 mg compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene 5 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 156 mg.

### ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene 7,5 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 234 mg.

### ZYPREXA 10 mg compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene 10 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 312 mg.

### ZYPREXA 15 mg compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene 15 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 178 mg.

### ZYPREXA 20 mg compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene 20 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita contiene lattosio monoidrato 238 mg.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

### **Compressa rivestita**

#### ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite

Compressa rivestita di forma rotonda, bianca e con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4112".

**ZYPREXA 5 mg compresse rivestite**

Compressa rivestita di forma rotonda, bianca e con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4115".

**ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite**

Compressa rivestita di forma rotonda, bianca e con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4116".

**ZYPREXA 10 mg compresse rivestite**

Compressa rivestita di forma rotonda, bianca e con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4117".

**ZYPREXA 15 mg compresse rivestite**

Compressa rivestita di forma ellittica, blu e con inciso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4415".

**ZYPREXA 20 mg compresse rivestite**

Compressa rivestita di forma ellittica, rosa e con inciso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4420".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Adulti

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

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

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Adulti

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

Episodio di mania: Il dosaggio iniziale è 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 malattia nel disturbo bipolare: Il dosaggio iniziale raccomandato è 10 mg/die. Nei pazienti che stanno ricevendo olanzapina 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 depressivo, maniacale, o misto, il trattamento con olanzapina deve essere continuato (ottimizzando la dose in base alle necessità), con una terapia supplementare per trattare i disturbi dell'umore, come clinicamente indicato.

Durante il trattamento della schizofrenia, dell'episodio di mania 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. L'incremento a una dose superiore al dosaggio inizialmente raccomandato è consigliato solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica e deve generalmente attuarsi ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore. Olanzapina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione dei pasti poiché l'assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si interrompe la somministrazione di olanzapina si deve prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

#### Particolari popolazioni

##### *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 situazioni cliniche lo consigliano (vedere paragrafo 4.4).

##### *Insufficienza 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 ed all'intervallo di dosaggio nei fumatori rispetto ai non 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 sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti.

(vedere paragrafi 4.5 e 5.2)

##### *Popolazione pediatrica*

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

### **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 strettamente controllati.

##### 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 (EACV). In studi clinici controllati con placebo (di durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore tra i pazienti in trattamento con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,5 % vs. 1,5 %). La più alta incidenza di decessi non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose giornaliera media di 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre

questa popolazione di pazienti ad un aumento di mortalità comprendono l'età superiore ai 65 anni, la disfagia, la sedazione, la malnutrizione e la disidratazione, le malattie polmonari (ad es. polmonite anche *ab ingestis*) o l'uso concomitante di benzodiazepine. 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 (TIA)), alcuni dei quali fatali. Nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV (rispettivamente 1,3 % e 0,4 %). Tutti i pazienti trattati con olanzapina e placebo che hanno presentato EACV avevano fattori di rischio preesistenti. L'età superiore ai 75 anni e la demenza vascolare/mista sono stati identificati come fattori di rischio per la comparsa di EACV in corso di trattamento con olanzapina. L'efficacia di olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

#### Malattia di Parkinson

Nei pazienti con malattia di Parkinson non è raccomandato l'uso di olanzapina nel trattamento della psicosi 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 ad 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 con l'impiego di olanzapina. Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale e instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatinfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) 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

Non comunemente 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. E' suggerito un monitoraggio clinico appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio la misurazione della glicemia al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, annualmente. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso ZYPREXA, 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 dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso ZYPREXA, 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 eAST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consigliano cautela e controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza 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 mielositosità/mielodepressione su base iatrogena, 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 QT corretto (intervallo QT corretto secondo Fridericia [ $QTcF \geq 500$  millisecondi [msec]] in qualsiasi momento dopo la misurazione del valore basale in pazienti con valore basale di  $QTcF < 500$  msec) sono risultati 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 QT corretto, 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 pazienti con schizofrenia si presentano spesso con fattori di rischio acquisiti per il tromboembolismo venoso (VTE), devono essere identificati tutti i fattori di rischio possibili del VTE come ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti e adottate misure preventive.

#### Attività generale del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

A causa degli effetti primari di olanzapina sul SNC, si raccomanda cautela quando il medicinale viene assunto contemporaneamente ad alcool e 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 e indiretti.

### Convulsioni

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

### Discinesia tardiva

Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. 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 2 volte quello riscontrato nei pazienti non in trattamento con antipsicotici. Nello studio, il rischio con olanzapina è stato paragonabile al rischio valutato in un'analisi che raggruppava gli antipsicotici atipici.

### Popolazione pediatrica

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

### Lattosio

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**

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

### Potenziali interazioni che riguardano olanzapina

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

### Induzione del CYP1A2

Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo e dalla carbamazepina, che possono portare ad una riduzione delle concentrazioni di olanzapina. E' stato osservato solo un incremento da lieve a moderato nella clearance di olanzapina. Le conseguenze sul piano clinico sono verosimilmente limitate, ma si raccomanda un monitoraggio clinico e se necessario può essere preso in considerazione un aumento 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, mentre l'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato, rispettivamente, del 52 % nelle donne non fumatrici e del 108 % nei maschi fumatori. Nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, così come 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 dopamina agonisti 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 fu 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 QT

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza 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 in corso di trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa 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, ipotonìa, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i 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 (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. 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**

#### Sommario 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 ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento, febbre, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, valori elevati di gamma glutamiltransferasi, di acido urico, di creatinfosfochinasi 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
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
		Ipersensibilità <sup>11</sup>		

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
Aumento di peso <sup>1</sup>	Aumentati livelli di colesterolo <sup>2,3</sup> Aumentati livelli di glucosio <sup>4</sup> Aumentati livelli di trigliceridi <sup>2,5</sup> Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4) <sup>11</sup>	Ipotermia <sup>12</sup>	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Sonnolenza	Capogiro Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	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 <sup>11</sup> Distorbia (inclusa la crisi oculogira) <sup>11</sup> Discinesia tardiva <sup>11</sup> Amnesia <sup>9</sup> Disartria Balbuzie <sup>11</sup> Sindrome delle gambe senza riposo <sup>11</sup>	Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4) <sup>12</sup> Sintomi da sospensione <sup>7,12</sup>	
<b>Patologie cardiache</b>				
		Bradicardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione ortostatica <sup>10</sup>		Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
		Epistassi <sup>9</sup>		
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti stipsi e bocca secca	Distensione addominale <sup>9</sup> Ipersecrezione salivare <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Patologie epatobiliari</b>				
	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere		Epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi) <sup>11</sup>	

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
	paragrafo 4.4)			
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistematici (Sindrome DRESS)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiolisi <sup>11</sup>	
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
		Incontinenza urinaria Ritenzione urinaria Difficoltà ad iniziare la minzione <sup>11</sup>		
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>				
				Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				
	Disfunzione erektili 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 <sup>12</sup>	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
	Astenia Affaticamento Edema Febbre <sup>10</sup>			
<b>Esami diagnostici</b>				
Aumentati livelli di prolattinemia <sup>8</sup>	Aumento della fosfatasi alcalina <sup>10</sup> Valori elevati di creatinfosfochinasi <sup>11</sup> Valori elevati di gamma glutamiltransferasi <sup>10</sup> Valori elevati di acido urico <sup>10</sup>	Aumento della bilirubina totale		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Informazioni aggiuntive su particolari categorie di popolazioni

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

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

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, la terapia combinata di valproato ed olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1 %; gli elevati livelli plasmatici di valproato 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 valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo iniziale nel 17,4 % dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di malattia è stato associato ad un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo iniziale nel 39,9 % dei pazienti.

#### Popolazione pediatrica

Olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Sebbene non siano stati effettuati studi clinici progettati per confrontare gli adolescenti con gli adulti, i dati ottenuti dagli studi su soggetti adolescenti sono stati confrontati con quelli ottenuti da studi sull'adulto.

La seguente tabella riassume le reazioni avverse segnalate 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**

**Molto comune:** Aumento di peso<sup>13</sup>, aumentati livelli di trigliceridi<sup>14</sup>, aumento dell'appetito.  
**Comune:** Aumentati livelli di colesterolo<sup>15</sup>.

#### **Patologie del sistema nervoso**

**Molto comune:** Sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza).

#### **Patologie gastrointestinali**

**Comune:** 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 prolattinemia<sup>16</sup>.

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

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

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

<sup>16</sup>Aumentati livelli di prolattinemia sono stati 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 riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Segni e sintomi

Sintomi molto frequenti 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 sovradosaggi 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 (ad esempio lavaggio gastrico, somministrazione di carbone attivo). La contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60 %.

In base al quadro clinico deve essere effettuato un trattamento sintomatico ed un monitoraggio delle funzioni vitali, comprendenti il trattamento dell'ipotensione e del collasso circolatorio ed il mantenimento della funzione respiratoria. Non usare adrenalina, dopamina, od altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo. E' 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 oxepine, codice ATC: N05A H03.

### Effetti farmacodinamici

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

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ( $K_i < 100 \text{ nM}$ ) per i recettori della serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; della dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; per i recettori colinergici di tipo muscarinico M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; per quelli adrenergici α<sub>1</sub> ed istaminici H<sub>1</sub>. Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotonergico, 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 serotonergici 5-HT<sub>2</sub> rispetto a quelli dopaminergici D<sub>2</sub>. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (Tomografia ad Emissioni di Positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5HT<sub>2A</sub> superiore a quello dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Inoltre, uno studio con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) condotto su pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D<sub>2</sub> 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, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

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

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

In uno studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi 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 utile per la valutazione di nuovi episodi bipolarì. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di insorgenza sia di nuovo episodio maniacale che di nuovo episodio depressivo.

In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi 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 o litio in monoterapia, olanzapina è risultata statisticamente non inferiore al litio all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari (olanzapina 30,0 %, litio 38,3 %; p = 0,055).

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

#### Popolazione pediatrica

Dati controllati di efficacia negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) sono limitati a studi a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare tipo I (3 settimane), che hanno coinvolto meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata usata con dosaggio flessibile, partendo con 2,5 mg/die ed 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. Non ci sono dati controllati sul mantenimento dell'effetto o sulla sicurezza nel 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, 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' $\alpha_1$  glicoproteina acida.

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

L'emivita media nei volontari sani anziani (65 anni e oltre) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 l/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di reazioni avverse.

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

#### Compromissione renale

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

#### Compromissione epatica

Un piccolo studio sull'effetto della compromissione della funzione epatica in 6 soggetti con cirrosi clinicamente significativa (Classificazione Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) ha rivelato un lieve effetto sulla farmacocinetica di olanzapina somministrata per via orale (singola dose 2,5 – 7,5 mg): soggetti con disfunzione epatica da lieve a moderata hanno avuto clearance sistemica leggermente aumentata ed emivita di eliminazione più rapida rispetto ai soggetti senza disfunzione epatica (n = 3). C'erano più fumatori tra i soggetti con cirrosi (4/6; 67 %) che tra i soggetti senza disfunzione epatica (0/3; 0 %).

#### Fumo

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

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è 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 adolescenti erano fumatori. Tali fattori probabilmente contribuiscono a un più alto periodo di esposizione medio osservato negli adolescenti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale. La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 mg/kg e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con 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 ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

#### Tossicità ematologica

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

#### Tossicità sulla riproduzione

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

#### Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests 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  
Idrossipropilcellulosa  
Polivinilpirrolidone  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

*ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg compresse rivestite*  
Ipromellosa  
Miscela colorata bianca (ipromellosa, biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80)  
Cera carnauba  
Inchiostro blu commestibile (shellac, etanolo anidro, alcool isopropilico, alcool butilico, glicole propilenico, ammonio idrossido, indigo carmine E132)

*ZYPREXA 15 mg compresse rivestite*  
Ipromellosa  
Miscela colorata azzurra (biossido di titanio E171, lattosio monoidrato, ipromellosa, triacetina, colorante indigo carmine E132)  
Cera carnauba

*ZYPREXA 20 mg compresse rivestite*

Ipromellosa

Miscela colorata rosa (biossido di titanio E171, macrogol, lattosio monoidrato, ipromellosa, ossido di ferro rosso sintetico)

Cera carnauba

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite

2 anni.

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg compresse rivestite

3 anni.

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

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

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

Blister strip di alluminio saldati a freddo, contenuti in astucci da 28, 35, 56, 70 o 98 compresse ciascuno.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/022/002 ZYPREXA - 2,5 mg - compresse rivestite - 28 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/019 ZYPREXA - 2,5 mg - compresse rivestite - 56 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/023 ZYPREXA - 2,5 mg - compresse rivestite - 35 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/029 ZYPREXA - 2,5 mg - compresse rivestite - 70 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/035 ZYPREXA - 2,5 mg - compresse rivestite - 98 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/004 ZYPREXA - 5 mg - compresse rivestite - 28 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/020 ZYPREXA - 5 mg - compresse rivestite - 56 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/024 ZYPREXA - 5 mg - compresse rivestite - 35 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/030 ZYPREXA - 5 mg - compresse rivestite - 70 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/036 ZYPREXA - 5 mg - compresse rivestite - 98 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/011 ZYPREXA - 7,5 mg - compresse rivestite - 28 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/006 ZYPREXA - 7,5 mg - compresse rivestite - 56 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/025 ZYPREXA - 7,5 mg - compresse rivestite - 35 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/031 ZYPREXA - 7,5 mg - compresse rivestite - 70 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/037 ZYPREXA - 7,5 mg - compresse rivestite - 98 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/009 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 28 compresse, per scatola.

EU/1/96/022/010 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 56 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/026 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 35 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/032 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 70 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/038 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 98 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/012 ZYPREXA - 15 mg - compresse rivestite - 28 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/021 ZYPREXA - 15 mg - compresse rivestite - 56 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/027 ZYPREXA - 15 mg - compresse rivestite - 35 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/033 ZYPREXA - 15 mg - compresse rivestite - 70 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/039 ZYPREXA - 15 mg - compresse rivestite - 98 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/014 ZYPREXA - 20 mg - compresse rivestite - 28 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/022 ZYPREXA - 20 mg - compresse rivestite - 56 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/028 ZYPREXA - 20 mg - compresse rivestite - 35 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/034 ZYPREXA - 20 mg - compresse rivestite - 70 compresse, per scatola.  
EU/1/96/022/040 ZYPREXA - 20 mg - compresse rivestite - 98 compresse, per scatola.

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

Data della prima autorizzazione: 27 Settembre 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 12 Settembre 2006

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 10 mg polvere per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 10 mg di olanzapina. Dopo ricostituzione ogni ml di soluzione contiene 5 mg di olanzapina.

Eccipiente con effetti noti: ciascun flaconcino contiene 50 mg di lattosio monoidrato.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile

Polvere gialla liofilizzata.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Adulti

ZYPREXA polvere per soluzione iniettabile è indicato per il rapido controllo dell'agitazione e dei disturbi comportamentali in pazienti con schizofrenia o episodio di mania, quando la terapia orale non è appropriata. Non appena clinicamente possibile, il trattamento con ZYPREXA polvere per soluzione iniettabile deve essere interrotto e iniziato quello con olanzapina per via orale.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Adulti

Per uso intramuscolare. Non somministrare per via endovenosa o sottocutanea. ZYPREXA polvere per soluzione iniettabile è destinato solo ad un impiego a breve termine, fino ad un massimo di tre giorni consecutivi.

La dose giornaliera massima di olanzapina (includendo tutte le formulazioni di olanzapina) è 20 mg.

La dose iniziale consigliata di olanzapina iniettabile è 10 mg, da somministrare in un'unica iniezione intramuscolare. In base alla condizione clinica del paziente, che deve tenere conto anche di medicinali già somministrati o per il mantenimento o per il trattamento acuto (vedere paragrafo 4.4), può essere somministrata una dose più bassa (5 mg o 7,5 mg). Due ore dopo la prima iniezione, in base alla condizione clinica del paziente, può essere effettuata una seconda iniezione, di 5-10 mg.

Nell'arco delle 24 ore non devono essere effettuate più di tre iniezioni e non deve essere superata la dose giornaliera massima di 20 mg di olanzapina (includendo tutte le formulazioni).

ZYPREXA polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituito come raccomandato al paragrafo 6.6.

Per ulteriori informazioni sul proseguimento della terapia con olanzapina orale (da 5 a 20 mg al giorno), vedere al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ZYPREXA compresse rivestite o ZYPREXA VELOTAB compresse orodispersibili.

## Particolari popolazioni

### *Anziani*

Nei pazienti anziani (di età superiore ai 60 anni) la dose iniziale consigliata è di 2,5 – 5 mg. In base alla condizione clinica del paziente (vedere paragrafo 4.4), 2 ore dopo la prima iniezione può essere effettuata una seconda iniezione, di 2,5 – 5 mg. Nell'arco delle 24 ore non devono essere effettuate più di 3 iniezioni e non deve essere superata la dose giornaliera massima di 20 mg di olanzapina (includendo tutte le formulazioni).

### *Insufficienza 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 ed all'intervallo di dosaggio nei fumatori rispetto ai non 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 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. Iniezioni supplementari, se necessarie, devono essere effettuate con cautela in questi pazienti.

(vedere paragrafi 4.5 e 5.2)

### *Popolazione pediatrica*

Non c'è esperienza nei bambini. L'uso di ZYPREXA polvere per soluzione iniettabile non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti per la mancanza di dati sulla sicurezza e sulla efficacia.

## **4.3 Controindicazioni**

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

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

Nei pazienti con agitazione e disturbi comportamentali correlati ad altre situazioni diverse dalla schizofrenia o dall'episodio di mania l'efficacia di olanzapina IM non è stata stabilita.

### Malattie instabili

Olanzapina IM non deve essere somministrata a pazienti con malattie instabili, come l'infarto acuto del miocardio, l'angina pectoris instabile, l'ipotensione e/o la bradicardia gravi, la malattia del seno atriale, o a seguito di interventi chirurgici sul cuore. Se la storia clinica del paziente riguardo alle suddette malattie instabili non può essere accertata, devono essere tenuti presente i rischi ed i benefici di un impiego di olanzapina IM rispetto ad altri trattamenti alternativi.

### Uso concomitante di benzodiazepine e di altri medicinali

Particolare cautela è necessaria nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento con altri medicinali aventi proprietà emodinamiche simili a quelle di olanzapina intramuscolare, includendo altri antipsicotici (per via orale e/o intramuscolare) e le benzodiazepine (vedere anche paragrafo 4.5). Un'associazione temporale del trattamento con olanzapina IM e ipotensione, bradicardia, depressione respiratoria e morte è stata riportata molto raramente (< 0,01 %) in particolare nei pazienti che hanno ricevuto benzodiazepine e/o altri antipsicotici (vedere paragrafo 4.8).

La contemporanea iniezione di olanzapina intramuscolare e di benzodiazepina parenterale non è consigliata a causa del potenziale manifestarsi di una eccessiva sedazione, di una depressione cardiorespiratoria e, in casi molto rari, della morte (vedere paragrafi 4.5 e 6.2). Se si ritiene che il paziente abbia bisogno di un trattamento con benzodiazepina parenterale, questo non deve essere effettuato fino ad almeno un'ora dopo la somministrazione di olanzapina IM. Se il paziente ha ricevuto una benzodiazepina parenterale, la somministrazione di olanzapina IM deve essere considerata solo dopo attenta valutazione della condizione clinica ed il paziente deve essere strettamente controllato per quanto concerne l'eccessiva sedazione e la depressione cardiorespiratoria.

#### Ipotensione

E' estremamente importante che i pazienti che ricevono olanzapina per via intramuscolare siano attentamente controllati per quanto concerne l'ipotensione, inclusa l'ipotensione posturale, la bradiaritmia e/o l'ipoventilazione, in particolare durante le prime 4 ore successive all'iniezione ed una stretta sorveglianza deve essere mantenuta anche dopo questo periodo, se clinicamente indicato. Devono essere regolarmente controllati la pressione sanguigna, il polso, la frequenza respiratoria ed il livello di coscienza e, se richiesto, deve essere attuato un trattamento correttivo. I pazienti devono rimanere sdraiati se appaiono confusi o sonnolenti dopo l'iniezione fino a che l'osservazione indica che essi non stanno presentando ipotensione inclusa l'ipotensione posturale, bradiaritmia e/o ipoventilazione.

La sicurezza e l'efficacia di olanzapina IM non è stata valutata in pazienti con intossicazione alcolica o iatrogena (sia con farmaci prescritti che illeciti) (vedere paragrafo 4.5).

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

#### Malattia di Parkinson

Nei pazienti con malattia di Parkinson non è raccomandato l'uso di olanzapina nel trattamento della psicosi 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 ad 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 con l'impiego di olanzapina. Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperplessia, 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 (rabdomiolisi) 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

Non comunemente 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. E' suggerito un monitoraggio clinico appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio la misurazione della glicemia al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, annualmente. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso ZYPREXA, 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 dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso ZYPREXA, 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 condotti somministrando il farmaco per via orale 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 eAST, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consigliano cautela e controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con medicinali potenzialmente hepatotossici. Nei casi in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatis, 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 mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia o a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di

ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata riportata 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

In studi clinici con olanzapina somministrata per via orale, nei pazienti trattati con olanzapina i prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QT corretto (intervallo QT corretto secondo Fridericia [ $QTcF \geq 500$  millisecondi [msec] in qualsiasi momento dopo la misurazione del valore basale in pazienti con valore basale di  $QTcF < 500$  msec) sono risultati non comuni (0,1 %-1 %), senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto ai controlli con placebo. Nel corso di studi clinici con ZYPREXA polvere per soluzione iniettabile, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti o dell'intervallo QT corretto. Comunque, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un prolungamento dell'intervallo QT corretto, 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 pazienti con schizofrenia si presentano spesso con fattori di rischio acquisiti per il tromboembolismo venoso (VTE), devono essere identificati tutti i fattori di rischio possibili del VTE, come ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti, e adottate misure preventive.

#### Attività generale del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

A causa degli effetti primari di olanzapina sul SNC, si raccomanda cautela quando il medicinale viene assunto contemporaneamente ad alcool e 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 e indiretti.

#### Convulsioni

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

#### Discinesia tardiva

Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento per via orale 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 somministrata per via orale 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 2 volte quello riscontrato nei pazienti non in trattamento con antipsicotici. Nello studio, il rischio con olanzapina è stato paragonabile al rischio valutato in un'analisi che raggruppava gli antipsicotici atipici.

### 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.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Olanzapina IM non è stata studiata in pazienti con intossicazione alcolica o iatrogena (vedere paragrafo 4.4).

Deve essere usata cautela nei pazienti che consumano alcool o ricevono medicinali che possono indurre ipotensione, bradicardia, depressione respiratoria o del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.4).

### Potenziali interazioni dopo somministrazione intramuscolare

In uno studio sull'impiego intramuscolare di una singola dose di 5 mg di olanzapina, somministrata 1 ora prima dell'impiego intramuscolare di 2 mg di lorazepam (metabolizzato per glicuronidazione), le farmacocinetiche di entrambi i farmaci sono rimaste invariate. Tuttavia, la combinazione di due farmaci ha determinato effetti sommatori riguardo alla sonnolenza osservata con ciascuno dei due farmaci somministrato singolarmente. L'iniezione concomitante di olanzapina e di una benzodiazepina parenterale non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 6.2).

### Potenziali interazioni che riguardano olanzapina

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

### Induzione del CYP1A2

Il metabolismo di olanzapina può essere accelerato dal fumo e dalla carbamazepina, che possono portare ad una riduzione delle concentrazioni di olanzapina. E' stato osservato solo un incremento da lieve a moderato nella clearance di olanzapina. Le conseguenze sul piano clinico sono verosimilmente limitate, ma si raccomanda un monitoraggio clinico e se necessario può essere preso in considerazione un aumento 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, mentre l'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato, rispettivamente, del 52 % nelle donne non fumatrici e del 108 % nei maschi fumatori. Nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, così come ciprofloxacin, 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 prodotti medicinali

Olanzapina può opporsi agli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti (vedere paragrafo 6.2).

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 fu 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.

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

#### Intervallo QT

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza 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 nel caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina. Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa 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, ipotonìa, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i 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 (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. 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

### Sommario del profilo di sicurezza

Negli studi clinici un effetto indesiderato comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) associato con l'impiego di olanzapina per via intramuscolare è stata la sonnolenza.

Nelle segnalazioni postmarketing, un'associazione temporale del trattamento con olanzapina IM e casi di depressione respiratoria, ipotensione o bradicardia e morte è stata riportata molto raramente, principalmente nei pazienti che avevano ricevuto contemporaneamente benzodiazepine e/o altri medicinali antipsicotici o che erano stati trattati con dosaggi superiori alle dosi giornaliere raccomandate di olanzapina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La seguente tabella riguarda gli effetti indesiderati e gli esami di laboratorio riscontrati nel corso di studi clinici con ZYPREXA polvere per soluzione iniettabile piuttosto che con olanzapina per via orale.

<b>Patologie cardiache</b> <i>Comuni (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>):</i> Bradicardia con o senza ipotensione o sincope, tachicardia. <i>Non comuni (<math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math>):</i> Pausa sinusale.
<b>Patologie vascolari</b> <i>Comuni (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>):</i> Ipotensione ortostatica, ipotensione.
<b>Patologie respiratore</b> <i>Non comuni (<math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math>):</i> Ipoventilazione.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> <i>Comuni (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>):</i> Irritazione in prossimità del sito di iniezione.

Gli effetti indesiderati di seguito elencati sono stati osservati a seguito della somministrazione di olanzapina per via orale e per iniezione intramuscolare a rilascio prolungato, ma possono manifestarsi anche dopo somministrazione di ZYPREXA polvere per soluzione iniettabile.

### 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 ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento, febbre, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, valori elevati di gamma glutamiltransferasi, di acido urico, di creatinfosfochinasi 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
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
		Ipersensibilità <sup>11</sup>		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
Aumento di peso <sup>1</sup>	Aumentati livelli di colesterolo <sup>2,3</sup> Aumentati livelli di glucosio <sup>4</sup> Aumentati livelli di trigliceridi <sup>2,5</sup> Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4) <sup>11</sup>	Ipotermia <sup>12</sup>	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Sonnolenza	Capogiro Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	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 <sup>11</sup>  Distoria (inclusa la crisi oculogira) <sup>11</sup> Discinesia tardiva <sup>11</sup>  Amnesia <sup>9</sup>  Disartria Balbuzie <sup>11, 13</sup> Sindrome delle gambe senza riposo <sup>11</sup>	Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4) <sup>12</sup> Sintomi da sospensione <sup>7,12</sup>	
<b>Patologie cardiache</b>				
		Bradicardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione ortostatica <sup>10</sup>		Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
		Epistassi <sup>9</sup>		
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti stipsi e bocca secca	Distensione addominale <sup>9</sup> Ipersecrezione salivare <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Patologie epatobiliari</b>				
	Aumenti transitori ed asintomatici		Epatite (intesa come danno epatocellulare,	

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
	delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)		colestatico, o di entrambi) <sup>11</sup>	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistematici (Sindrome DRESS)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiolisi <sup>11</sup>	
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
		Incontinenza urinaria Ritenzione urinaria Difficoltà ad iniziare la minzione <sup>11</sup>		
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>				
				Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				
	Disfunzione erektili 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 <sup>12</sup>	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
	Astenia Affaticamento Edema Febbre <sup>10</sup>			
<b>Esami diagnostici</b>				
Aumentati livelli di prolattinemia <sup>8</sup>	Aumento della fosfatasi alcalina <sup>10</sup> Valori elevati di creatinfosfochinasi <sup>11</sup> Valori elevati di gamma glutamiltransferasi <sup>10</sup> Valori elevati di acido urico <sup>10</sup>	Aumento della bilirubina totale		

<sup>1</sup>Aumento di peso clinicamente significativo è stato osservato in tutte le categorie di *Body Mass Index* (BMI) presenti al basale. Dopo un trattamento a breve termine (durata media di 47 giorni), un aumento

del peso corporeo  $\geq 7\%$  rispetto al basale è stato molto comune (22,2 %), un aumento del peso corporeo  $\geq 15\%$  rispetto al basale è stato comune (4,2 %) e un aumento del peso corporeo  $\geq 25\%$  rispetto al basale è stato non comune (0,8 %). Con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) i pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  rispetto al basale sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4 %, 31,7 % e 12,3 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>13</sup>Effetti indesiderati attesi e osservati a seguito di somministrazione orale e intramuscolare ad azione prolungata (LAIM) di olanzapina, che potrebbero verificarsi anche a seguito di somministrazione intramuscolare ad azione rapida (RAIM) di olanzapina.

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

La percentuale dei pazienti che avevano variazioni avverse clinicamente significative nell'aumento di peso, di glucosio, di colesterolo totale/LDL/HDL o di trigliceridi aumentava col tempo. Nei pazienti

adulti che avevano completato 9-12 mesi di terapia, la percentuale di aumento della glicemia media si riduceva dopo circa 6 mesi.

#### Informazioni aggiuntive su particolari categorie di popolazioni

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

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

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, la terapia combinata di valproato ed olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1 %; gli elevati livelli plasmatici di valproato 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 valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo iniziale nel 17,4 % dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di malattia è stato associato ad un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo iniziale nel 39,9 % dei pazienti.

#### 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 riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Segni e sintomi

Sintomi molto frequenti 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 sovradosaggi 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.

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. E' 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 oxepine, codice ATC: N05A H03.

#### Effetti farmacodinamici

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

In studi pre-clinici, olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ( $K_i < 100 \text{ nM}$ ) per i recettori della serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, della dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, per i recettori colinergici di tipo muscarinico M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, per quelli adrenergici α<sub>1</sub> ed istaminici H<sub>1</sub>.

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-HT<sub>2</sub> rispetto a quelli dopaminergici D<sub>2</sub>. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (Tomografia ad Emissioni di Positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5HT<sub>2A</sub> superiore a quello dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Inoltre, uno studio con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) condotto su pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D<sub>2</sub> 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, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo, condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina somministrata per via orale si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

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

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

In uno studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi 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 utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di insorgenza sia di nuovo episodio maniacale che di nuovo episodio depressivo.

In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi 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 o litio in monoterapia, olanzapina è risultata statisticamente non inferiore al litio all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari (olanzapina 30,0 %, litio 38,3 %; p = 0,055).

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani, una dose di 5 mg di ZYPREXA polvere per soluzione iniettabile determina una concentrazione di picco plasmatico ( $C_{max}$ ) approssimativamente 5 volte maggiore di quella osservata con la stessa dose di olanzapina somministrata per via orale. Dopo somministrazione intramuscolare la  $C_{max}$  viene raggiunta più rapidamente rispetto alla somministrazione per via orale (15 - 45 minuti rispetto a 5 - 8 ore). Come nell'impiego orale, la  $C_{max}$  e l'area sotto la curva che si rilevano dopo un uso intramuscolare sono direttamente proporzionali alla dose somministrata. Dopo somministrazione intramuscolare od orale della stessa dose di olanzapina, l'area sotto la curva, l'emivita, la clearance e il volume di distribuzione sono simili. Anche i profili metabolici successivi alla somministrazione intramuscolare od orale sono simili.

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

Ulteriori dati farmacocinetici relativi alla somministrazione orale di olanzapina sono riportati di seguito.

### Distribuzione

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/ml olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all' $\alpha_1$  glicoproteina acida.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

Dopo somministrazione orale di olanzapina, l'emivita media nei volontari sani anziani (65 anni e oltre) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 l/ora)

rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici osservato negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di eventi avversi.

Dopo somministrazione orale di olanzapina, l'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance ridotta (18,9 verso 27,3 l/ora) rispetto ai maschi. 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), dopo somministrazione orale di olanzapina, non è stata riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance (21,2 verso 25,0 l/ora) rispetto ai soggetti sani. Uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che circa il 57 % dell'olanzapina radiomarcata viene eliminata con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

#### Compromissione epatica

Un piccolo studio sull'effetto della compromissione della funzione epatica in 6 soggetti con cirrosi clinicamente significativa (Classificazione Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) ha rivelato un lieve effetto sulla farmacocinetica di olanzapina somministrata per via orale (singola dose 2,5 – 7,5 mg): soggetti con disfunzione epatica da lieve a moderata hanno avuto clearance sistemica leggermente aumentata ed emivita di eliminazione più rapida rispetto ai soggetti senza disfunzione epatica (n = 3). C'erano più fumatori tra i soggetti con cirrosi (4/6; 67 %) che tra i soggetti senza disfunzione epatica (0/3; 0 %).

#### Fumo

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.

### **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 antipsicotica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale. La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 mg/kg e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali. Sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

#### Tossicità per dosi ripetute

In studi di durata fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti predominanti furono la depressione del sistema nervoso centrale (SNC), effetti anticolinergici ed alterazioni ematologiche a livello periferico. Una condizione di tolleranza si sviluppò nei confronti della depressione del SNC. I parametri di crescita risultarono diminuiti per i dosaggi elevati. Nei ratti effetti reversibili conformi con elevati livelli di prolattina furono costituiti da una riduzione del peso delle ovaie e dell'utero e da alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

#### Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata nei topi ed aspecifica nei

ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (l'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg). Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti indesiderati a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

#### Tossicità sulla riproduzione

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

#### Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests 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 somministrata per via orale non possiede attività cancerogena.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato

Acido tartarico, E334

Acido cloridrico.

Idrossido di sodio.

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

Olanzapina iniettabile non deve essere aggiunta in una siringa a diazepam iniettabile perché quando questi prodotti vengono mescolati si determina una precipitazione.

Lorazepam iniettabile non deve essere usato per ricostituire olanzapina iniettabile poiché questa associazione provoca un ritardo nel tempo di ricostituzione.

Olanzapina iniettabile non deve essere aggiunta in una siringa ad aloperidolo iniettabile perché è stato dimostrato che il basso pH che ne consente degrada olanzapina nel tempo.

### **6.3 Periodo di validità**

Polvere: 3 anni.

Soluzione (dopo ricostituzione): 1 ora. Non congelare.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

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

Flaconcino di vetro Tipo I, 5 ml.

Un astuccio contiene 1 flaconcino o 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Ricostituire ZYPREXA solo con acqua per preparazioni iniettabili usando le tecniche standard di asepsi per la ricostituzione dei medicinali per uso parenterale. Nessun'altra soluzione deve essere impiegata per la ricostituzione (vedere paragrafo 6.2).

1. Prelevare 2,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa sterile. Iniettarli in un flaconcino di ZYPREXA.
2. Ruotare il flaconcino finchè la polvere non sia completamente solubilizzata, dando una soluzione di colore giallo. Il flaconcino contiene 11,0 mg di olanzapina equivalenti ad una soluzione di 5 mg/ml (1 mg di olanzapina rimane nel flaconcino e nella siringa, così da permettere la somministrazione di 10 mg di olanzapina).
3. La seguente tabella fornisce i volumi di soluzione da iniettare per somministrare vari dosaggi di olanzapina:

Dose (mg)	Volume da iniettare (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Somministrare la soluzione per via intramuscolare. Non somministrare per via endovenosa o sottocutanea.
5. Eliminare la siringa e tutta la soluzione non utilizzata in conformità a procedure cliniche appropriate.
6. Usare la soluzione immediatamente entro 1 ora dalla ricostituzione.

Prima di essere somministrati, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati nel loro aspetto per la presenza di particelle.

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/022/016 – ZYPREXA – Polvere per soluzione iniettabile. 1 flaconcino.

EU/1/96/022/017 – ZYPREXA – Polvere per soluzione iniettabile. 10 flaconcini.

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

Data della prima autorizzazione: 27 Settembre 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 12 Settembre 2006

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Compresse rivestite:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Germania.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

Polvere per soluzione iniettabile:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Germania.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ognii successivo aggiornamento approvato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO DI COMPRESSE RIVESTITE IN BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 2,5 mg di olanzapina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite  
35 compresse rivestite  
56 compresse rivestite  
70 compresse rivestite  
98 compresse rivestite

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania

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

EU/1/96/022/002 28 compresse rivestite  
EU/1/96/022/023 35 compresse rivestite  
EU/1/96/022/019 56 compresse rivestite  
EU/1/96/022/029 70 compresse rivestite  
EU/1/96/022/035 98 compresse rivestite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZYPREXA 2,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP****ZYPREXA 2,5 mg COMPRESSE RIVESTITE: ETICHETTA DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM

**3. DATA DI SCADENZA**

Exp.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO DI COMPRESSE RIVESTITE IN BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 5 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 5 mg di olanzapina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite  
35 compresse rivestite  
56 compresse rivestite  
70 compresse rivestite  
98 compresse rivestite

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania

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

EU/1/96/022/004 28 compresse rivestite  
EU/1/96/022/024 35 compresse rivestite  
EU/1/96/022/020 56 compresse rivestite  
EU/1/96/022/030 70 compresse rivestite  
EU/1/96/022/036 98 compresse rivestite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZYPREXA 5mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP**

**ZYPREXA 5 mg COMPRESSE RIVESTITE: ETICHETTA DEL BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 5 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM

**3. DATA DI SCADENZA**

Exp.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
ASTUCCIO DI COMPRESSE RIVESTITE IN BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 7,5 mg di olanzapina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite  
35 compresse rivestite  
56 compresse rivestite  
70 compresse rivestite  
98 compresse rivestite

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania

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

EU/1/96/022/01128 compresse rivestite  
EU/1/96/022/025 35 compresse rivestite  
EU/1/96/022/006 56 compresse rivestite  
EU/1/96/022/031 70 compresse rivestite  
EU/1/96/022/037 98 compresse rivestite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZYPREXA 7,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP****ZYPREXA 7,5 mg COMPRESSE RIVESTITE: ETICHETTA DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM

**3. DATA DI SCADENZA**

Exp.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO DI COMPRESSE RIVESTITE IN BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 10 mg di olanzapina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite  
35 compresse rivestite  
56 compresse rivestite  
70 compresse rivestite  
98 compresse rivestite

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania

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

EU/1/96/022/009 28 compresse rivestite  
EU/1/96/022/026 35 compresse rivestite  
EU/1/96/022/010 56 compresse rivestite  
EU/1/96/022/032 70 compresse rivestite  
EU/1/96/022/038 98 compresse rivestite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZYPREXA 10 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP****ZYPREXA 10 mg COMPRESSE RIVESTITE: ETICHETTA DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM

**3. DATA DI SCADENZA**

Exp.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO DI COMPRESSE RIVESTITE IN BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 15 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 15 mg di olanzapina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite  
35 compresse rivestite  
56 compresse rivestite  
70 compresse rivestite  
98 compresse rivestite

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania

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

EU/1/96/022/012 28 compresse rivestite  
EU/1/96/022/027 35 compresse rivestite  
EU/1/96/022/021 56 compresse rivestite  
EU/1/96/022/033 70 compresse rivestite  
EU/1/96/022/039 98 compresse rivestite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZYPREXA 15 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP****ZYPREXA 15 mg COMPRESSE RIVESTITE: ETICHETTA DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 15 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM

**3. DATA DI SCADENZA**

Exp.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO DI COMPRESSE RIVESTITE IN BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 20 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 20 mg di olanzapina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite  
35 compresse rivestite  
56 compresse rivestite  
70 compresse rivestite  
98 compresse rivestite

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania

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

EU/1/96/022/014 28 compresse rivestite  
EU/1/96/022/028 35 compresse rivestite  
EU/1/96/022/022 56 compresse rivestite  
EU/1/96/022/034 70 compresse rivestite  
EU/1/96/022/040 98 compresse rivestite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZYPREXA 20 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP****ZYPREXA 20 mg COMPRESSE RIVESTITE: ETICHETTA DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 20 mg compresse rivestite  
olanzapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM

**3. DATA DI SCADENZA**

Exp.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO CONTENENTE FLACONCINO CON POLVERE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYPREXA 10 mg polvere per soluzione iniettabile  
olanzapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 10 mg di olanzapina. Dopo ricostituzione ogni ml di soluzione contiene 5 mg di olanzapina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio monoidrato, acido tartarico, acido cloridrico, idrossido di sodio.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile. 1 flaconcino  
Polvere per soluzione iniettabile. 10 flaconcini

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intramuscolare. Flaconcino monouso. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:  
Usare la soluzione entro 1 ora.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Eliminare la siringa e tutta la soluzione non utilizzata in maniera appropriata.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania

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

EU/1/96/022/016 Polvere per soluzione iniettabile. 1 flaconcino

EU/1/96/022/017 Polvere per soluzione iniettabile. 10 flaconcini

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PER IL FLACONCINO DA 10 mg CON POLVERE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

ZYPREXA 10 mg di olanzapina polvere per soluzione iniettabile  
Uso i.m.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:  
Usare la soluzione entro 1 ora.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

10 mg di olanzapina per flaconcino

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

**ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 5 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 10 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 15 mg compresse rivestite  
ZYPREXA 20 mg compresse rivestite  
olanzapina**

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ZYPREXA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ZYPREXA
3. Come prendere ZYPREXA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZYPREXA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### 1. Cos'è ZYPREXA e a cosa serve

ZYPREXA contiene il principio attivo olanzapina. ZYPREXA fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici ed è usato per curare le seguenti condizioni:

- la schizofrenia, una malattia con sintomi come udire, vedere o provare cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi deppresse, ansiose o tese.
- episodi di mania da moderati a gravi, una condizione caratterizzata da sintomi di eccitazione o di euforia

ZYPREXA ha dimostrato di prevenire il ripetersi di questi sintomi in pazienti con disturbo bipolare il cui episodio di mania ha risposto al trattamento con olanzapina.

### 2. Cosa deve sapere prima di prendere ZYPREXA

#### Non prenda ZYPREXA

- se è allergico (ipersensibile) ad olanzapina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al medico.
- se le è stato diagnosticato in precedenza un problema agli occhi come certi tipi di glaucoma (aumentata pressione all'interno dell'occhio).

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere ZYPREXA

- L'uso di ZYPREXA nei pazienti anziani con demenza non è raccomandato in quanto potrebbe causare seri effetti indesiderati.
- Medicinali di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua. Se ciò accade dopo che le è stato dato ZYPREXA lo riferisca al medico.
- Molto raramente, medicinali di questo tipo causano un'associazione di febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, consulti subito il medico.
- L'aumento di peso è stato osservato in pazienti che prendono ZYPREXA. Lei e il medico dovete controllare il suo peso regolarmente. Se necessario, consideri di rivolggersi ad un dietologo o di aiutarsi con un programma di dieta.
- Valori alti nel sangue di zuccheri e di grassi (trigliceridi e colesterolo) sono stati osservati in pazienti che prendono ZYPREXA. Il medico deve richiedere esami del sangue per controllare gli zuccheri e certi valori dei grassi presenti nel sangue prima che lei inizi a prendere ZYPREXA e, regolarmente, durante il trattamento.
- Riferisca al medico se lei o qualcun altro nella sua famiglia ha avuto precedenti formazioni di coaguli di sangue, poiché medicinali come questi sono stati associati con la formazione di coaguli di sangue.

Se è affetto da una delle seguenti patologie lo comunichi al medico non appena possibile:

- Ictus o attacco ischemico transitorio (sintomi transitori di ictus) (TIA)
- Malattia di Parkinson
- Problemi alla prostata
- Blocco intestinale (ileo paralitico)
- Malattie del fegato o dei reni
- Malattie del sangue
- Malattie del cuore
- Diabete
- Convulsioni
- Se lei sa che può avere una eccessiva perdita di sali a causa di diarrea e vomito gravi e prolungati (essendo malato) o dell'uso di diuretici (compresse per urinare)

Se è affetto da demenza, lei o chi si prende cura di lei deve informare il medico nel caso in cui abbia avuto in passato un ictus o un attacco ischemico transitorio.

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal medico.

## **Bambini e adolescenti**

ZYPREXA non è indicato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

## **Altri medicinali e ZYPREXA**

Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri medicinali solo dopo l'autorizzazione del medico. Lei potrebbe sentirsi sonnolento se ZYPREXA viene assunto in combinazione con antidepressivi o medicinali presi per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti).

Riferisca al medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, riferisca al medico se sta prendendo:

- medicinali per la malattia di Parkinson.
- carbamazepina (un anti-epilettico e stabilizzante dell'umore), fluvoxamina (un antidepressivo), o ciprofloxacina (un antibiotico) - può essere necessario modificare la sua dose di ZYPREXA.

### **ZYPREXA con alcol**

Non beva nessun tipo di alcolico durante il trattamento con ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea di ZYPREXA ed alcool può provocare sonnolenza.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non deve prendere questo medicinale durante l'allattamento al seno, poiché piccole quantità di ZYPREXA possono passare nel latte materno.

I seguenti sintomi si possono verificare nei neonati di madri che hanno usato ZYPREXA nell'ultimo trimestre (ultimi tre mesi di gravidanza): tremore, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori e difficoltà di alimentazione. Se il suo bambino presenta uno di questi sintomi può essere necessario contattare il medico.

### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

Quando prende ZYPREXA c'è il rischio che possa andare incontro a sonnolenza. Se questo si verifica non guida o non azioni strumenti o macchinari. Informi il medico.

### **ZYPREXA contiene lattosio**

Se il medico le ha riferito che lei ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere ZYPREXA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico le dirà quante compresse di ZYPREXA deve assumere e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di ZYPREXA da assumere varia da 5 mg a 20 mg al giorno. Se i suoi sintomi ricompaiono ne parli con il medico ma non interrompa l'assunzione di ZYPREXA a meno che non sia il medico a dirglielo.

Deve assumere le compresse di ZYPREXA una volta al giorno, seguendo le istruzioni del medico. Cerchi di prendere le compresse ogni giorno sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto. ZYPREXA compresse rivestite sono per uso orale. Deglutisca le compresse di ZYPREXA per intero, con acqua.

### **Se prende più ZYPREXA di quanto deve**

I pazienti che hanno assunto più ZYPREXA di quello che avrebbero dovuto, hanno manifestato i seguenti sintomi: accelerazione del battito cardiaco, agitazione/aggressività, problemi nel linguaggio, movimenti inusuali (specialmente del viso o della lingua) e un ridotto livello di coscienza. Altri sintomi possono essere: confusione acuta, convulsioni (epilessia), coma, una combinazione di febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare, sopore o sonnolenza, rallentamento della frequenza respiratoria, riduzione del riflesso della tosse, pressione sanguigna alta o bassa, alterazioni del ritmo cardiaco. Contatti immediatamente il medico o l'ospedale se si manifesta uno qualsiasi dei suddetti sintomi. Mostri al medico la sua confezione di compresse.

### **Se dimentica di prendere ZYPREXA**

Prenda le compresse non appena se ne ricorda. Non prenda una dose doppia in un giorno.

### **Se interrompe il trattamento con ZYPREXA**

Non smetta di prendere le compresse appena comincia a sentirsi meglio. E' importante che lei continui la cura con ZYPREXA per tutto il tempo che il medico ritiene necessario.

Se interrompe improvvisamente l'assunzione di ZYPREXA, potrebbero manifestarsi sintomi come sudorazione, incapacità a dormire, tremore, ansia o nausea e vomito. Il medico può consigliarle di ridurre gradualmente la dose prima di cessare il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Riferisca immediatamente al medico se lei presenta:

- movimenti inusuali (un effetto indesiderato comune che può interessare fino a 1 paziente su 10) soprattutto del viso o della lingua;
- coaguli di sangue nelle vene (un effetto indesiderato non comune che può interessare fino a 1 paziente su 100), specialmente agli arti inferiori (i sintomi includono gonfiore, dolore ed arrossamento della gamba), che possono circolare attraverso i vasi sanguigni fino ai polmoni causando la comparsa di dolore al petto e difficoltà di respirazione. Se riscontra qualcuno di questi sintomi, consulti immediatamente un medico;
- un'associazione di febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza (la frequenza di questo effetto indesiderato non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10) includono aumento di peso; sonnolenza; aumento dei livelli di prolattina nel sangue. Nelle fasi iniziali del trattamento, alcune persone possono avvertire una sensazione di capogiro o svenimento (con un rallentamento del battito cardiaco), specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi effetti di solito regrediscono spontaneamente, ma se questo non accade informi il medico.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10) includono alterazioni dei livelli di alcune cellule del sangue, dei grassi circolanti e nelle fasi iniziali del trattamento aumenti temporanei degli enzimi del fegato; aumenti del livello di zuccheri nel sangue e nelle urine; aumenti dei livelli di acido urico e di creatinfosfochinasi nel sangue; sensazione di aumento della fame; capogiro; irrequietezza; tremore movimenti inusuali (discinesie); stitichezza; bocca secca; eruzione cutanea; perdita di forza; estrema stanchezza: ritenzione di acqua che porta ad un rigonfiamento delle mani, delle caviglie o dei piedi; febbre; dolori articolari e disfunzioni sessuali, come diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine o disfunzione erettile nei maschi.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100) includono ipersensibilità (ad esempio gonfiore alla bocca e alla gola, prurito, eruzione cutanea); diabete o un peggioramento del diabete, occasionalmente associato con chetoacidosi (presenza di corpi chetonici nel sangue e nell'urina) o coma; crisi epilettiche, abitualmente associate con una storia di crisi epilettiche (epilessia); rigidità o spasmi muscolari (inclusi i movimenti dell'occhio); sindrome delle gambe senza riposo; problemi nel linguaggio; balbuzie; rallentamento del battito cardiaco; sensibilità alla luce solare; sanguinamento dal naso; gonfiore addominale; sbavamento; perdita della memoria o dimenticanza; incontinenza urinaria; mancanza della capacità di urinare; perdita dei capelli; assenza o riduzione dei cicli mestruali; e alterazioni a carico delle mammelle nei maschi e nelle femmine, come crescita anomala o secrezione anormale di latte.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000) includono la diminuzione della temperatura corporea; alterazioni del ritmo del cuore; morte improvvisa inspiegata; infiammazione del pancreas che causa forte dolore allo stomaco, febbre e malessere; malattia del fegato che si manifesta come ingiallimento della cute e delle parti bianche degli occhi; malattia muscolare che si presenta come dolorabilità e dolori immotivati; ed erezione prolungata e/o dolorosa.

Effetti indesiderati molto rari includono reazioni allergiche gravi come la Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS). La DRESS si manifesta inizialmente con una sintomatologia simil-influenzale, con una eruzione cutanea sul viso che successivamente diviene estesa, alta temperatura corporea, ingrossamento dei linfonodi, aumento dei livelli degli enzimi epatici osservato sugli esami del sangue ed aumento di un tipo di globuli bianchi (aumento degli eosinofili).

Durante il trattamento con olanzapina, pazienti anziani con demenza potrebbero essere soggetti a ictus, polmonite, incontinenza urinaria, cadute, estrema stanchezza, allucinazioni visive, un rialzo della temperatura corporea, arrossamento della cute, disturbi della deambulazione. In questo particolare gruppo di pazienti sono stati riportati alcuni casi fatali.

In pazienti con malattia di Parkinson ZYPREXA può determinare un peggioramento dei sintomi.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).**

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare ZYPREXA**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

ZYPREXA deve essere conservato nella sua confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene ZYPREXA**

- Il principio attivo è olanzapina. Ogni compressa di ZYPREXA contiene o 2,5 mg, o 5 mg, o 7,5 mg, o 10 mg, o 15 mg, o 20 mg di principio attivo. La quantità esatta è riportata sulla confezione di ZYPREXA compresse.
- Gli altri componenti sono
  - (nucleo della compressa) lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato e
  - (rivestimento della compressa) ipromellosa, biossido di titanio (E171), cera carnauba.

In aggiunta le differenti concentrazioni di ZYPREXA compresse contengono anche i seguenti eccipienti:

#### **DOSAGGIO DELLA COMPRESA**

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg

#### **ALTRI ECCIPIENTI**

(rivestimento della compressa) shellac, macrogol,

compresse	glicole propilenico, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132), etanolo anidro, alcool isopropilico, alcool butilico, ammonio idrossido
ZYPREXA 15 mg compresse	(rivestimento della compressa) triacetina e colorante indigo carmine (E132)
ZYPREXA 20 mg compresse	(rivestimento della compressa) macrogol e ossido di ferro rosso sintetico (E172)

**Descrizione dell'aspetto di ZYPREXA e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 2,5 mg sono bianche con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4112".

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 5 mg sono bianche con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4115".

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 7,5 mg sono bianche con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4116".

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 10 mg sono bianche con impresso il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico "4117".

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 15 mg sono blu.

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 20 mg sono rosa.

ZYPREXA è disponibile in confezioni contenenti 28, 35, 56, 70 o 98 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

**Produttore:**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Germania.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### ZYPREXA 10 mg polvere per soluzione iniettabile olanzapina

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è ZYPREXA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ZYPREXA
3. Come prendere ZYPREXA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZYPREXA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è ZYPREXA e a cosa serve

ZYPREXA contiene il principio attivo olanzapina. ZYPREXA Iniettabile fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici ed è usato per curare sintomi come agitazione e disturbo comportamentale che possono manifestarsi nelle seguenti condizioni:

- Schizofrenia, una malattia con sintomi come udire, vedere o provare cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese;
- Mania, una condizione con sintomi di eccitazione o di euforia.

ZYPREXA Iniettabile viene somministrato quando è necessario un rapido controllo dell'agitazione e del disturbo comportamentale e il trattamento con ZYPREXA compresse non è appropriato. Non appena possibile, il medico cambierà la terapia ad un trattamento con ZYPREXA compresse.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prima che le venga somministrato ZYPREXA

##### Non prenda ZYPREXA

- se è allergico (ipersensibile) ad olanzapina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al medico.
- se le è stato diagnosticato in precedenza un problema agli occhi come certi tipi di glaucoma (aumentata pressione all'interno dell'occhio).

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere ZYPREXA Iniettabile

- Informi il medico o l'infermiere se dopo l'iniezione avverte una sensazione di capogiro o di svenimento. Probabilmente avrà bisogno di distendersi fino a che non si sente meglio. Il medico o l'infermiere può anche avere bisogno di controllarle la pressione del sangue e il polso.
- L'uso di ZYPREXA nei pazienti anziani con demenza non è raccomandato in quanto potrebbe causare seri effetti indesiderati.

- Medicinali di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua. Se ciò accade dopo che le è stato somministrato ZYPREXA, ne parli con il medico.
- Molto raramente, medicinali di questo tipo causano un'associazione di febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, consulti subito il medico. Non le saranno fatte ulteriori iniezioni.
- L'aumento di peso è stato osservato in pazienti che prendono ZYPREXA. Lei e il medico dovrete controllare il suo peso regolarmente. Se necessario, consideri di rivolgersi ad un dietologo o di aiutarsi con un programma di dieta.
- Valori alti nel sangue di zuccheri e di grassi (trigliceridi e colesterolo) sono stati osservati in pazienti che prendono ZYPREXA. Il medico deve richiedere esami del sangue per controllare gli zuccheri e certi valori dei grassi presenti nel sangue prima che lei inizi a prendere ZYPREXA e, regolarmente, durante il trattamento.
- Riferisca al medico se lei o qualcun altro nella sua famiglia ha avuto precedenti formazioni di coaguli di sangue, poiché medicinali come questi sono stati associati con la formazione di coaguli di sangue.

Se è affetto da una delle seguenti patologie lo comunichi al medico non appena possibile:

- Ictus o attacco ischemico transitorio (sintomi transitori di ictus) (TIA)
- Malattia di Parkinson
- Problemi alla prostata
- Blocco intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del fegato o dei reni
- Malattie del sangue
- Se ha avuto di recente un attacco cardiaco, o ha una malattia al cuore, inclusa la malattia del seno atriale, l'angina instabile o soffre di bassa pressione del sangue
- Diabete
- Convulsioni
- Se lei sa che può avere una eccessiva perdita di sali a causa di diarrea e vomito gravi e prolungati (essendo malato) o dell'uso di diuretici (compresse per urinare)

Se è affetto da demenza, lei o chi si prende cura di lei deve informare il medico nel caso in cui abbia avuto in passato un ictus o un attacco ischemico transitorio.

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal medico.

### **Bambini e adolescenti**

ZYPREXA non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e ZYPREXA**

L'associazione di ZYPREXA con i seguenti medicinali potrebbe provocarle sonnolenza: medicinali presi per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti, incluse le benzodiazepine) e antidepressivi. Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri medicinali solo dopo l'autorizzazione del medico.

Se è in trattamento con ZYPREXA Iniettabile, non è raccomandata una contemporanea iniezione con una benzodiazepina in quanto questo può causare sonnolenza eccessiva, può avere gravi effetti sul battito cardiaco o sulla respirazione e, in casi molto rari, può causare la morte. Se il medico deve somministrarle per iniezione una benzodiazepina per trattare il suo stato di salute, deve passare un periodo di tempo di almeno un'ora dopo l'iniezione di ZYPREXA e lei deve essere strettamente monitorato dopo che le è stata somministrata per iniezione la benzodiazepina.

Riferisca al medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. In particolare informi il medico se sta prendendo medicinali per la malattia di Parkinson.

### **ZYPREXA con alcol**

Non beva nessun tipo di alcolico se le è stato somministrato ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea con alcool può provocarle sonnolenza.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non deve prendere questo medicinale durante l'allattamento al seno, poiché piccole quantità di ZYPREXA possono passare nel latte materno.

I seguenti sintomi si possono verificare nei neonati di madri che hanno usato ZYPREXA nell'ultimo trimestre (ultimi tre mesi di gravidanza): tremore, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori e difficoltà di alimentazione. Se il suo bambino presenta uno di questi sintomi può essere necessario contattare il medico.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Quando prende ZYPREXA c'è il rischio che possa andare incontro a sonnolenza. Se questo si verifica non guidi o non azioni strumenti o macchinari. Informi il medico.

### **ZYPREXA contiene Lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **ZYPREXA contiene Sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere ZYPREXA**

Informazioni sulla ricostituzione e sulla somministrazione sono riportate su una sezione staccabile alla fine di questo foglio.

Il medico deciderà di quanto ZYPREXA ha bisogno e per quanto tempo dovrà farne uso. Per la prima iniezione la dose è generalmente di 10 mg, ma può essere anche quantitativamente inferiore. Fino a 20 mg possono essere somministrati nelle 24 ore. Nei pazienti di età superiore ai 65 anni la dose è di 2,5 mg o 5 mg.

ZYPREXA è fornito in forma di polvere. Il medico o l'infermiere la trasformeranno in una soluzione. ZYPREXA Iniettabile è per uso intramuscolare. La quantità corretta di soluzione le sarà iniettata intramuscolo.

### **Se prende più ZYPREXA di quanto deve**

I pazienti che hanno assunto più ZYPREXA di quello che avrebbero dovuto, hanno manifestato i seguenti sintomi: accelerazione del battito cardiaco, agitazione/aggressività, problemi nel linguaggio, movimenti inusuali (specialmente del viso o della lingua) e un ridotto livello di coscienza. Altri sintomi possono includere: confusione acuta, convulsioni (epilessia), coma, una combinazione di febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare, sopore o sonnolenza, rallentamento della frequenza respiratoria, riduzione del riflesso della tosse, pressione sanguigna alta o bassa, alterazioni del ritmo cardiaco. Informi il medico o l'infermiere al riguardo.

Sono necessarie solo poche dosi di ZYPREXA Iniettabile. Il medico deciderà quando ha bisogno di una dose di ZYPREXA Iniettabile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, ZYPREXA Iniettabile può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Riferisca immediatamente al medico se lei presenta:

- movimenti inusuali (un effetto indesiderato comune che può interessare fino a 1 paziente su 10) soprattutto del viso o della lingua;
- coaguli di sangue nelle vene (un effetto indesiderato non comune che può interessare fino a 1 paziente su 100), specialmente agli arti inferiori (i sintomi includono gonfiore, dolore ed arrossamento della gamba), che possono circolare attraverso i vasi sanguigni fino ai polmoni causando la comparsa di dolore al petto e difficoltà di respirazione. Se riscontra qualcuno di questi sintomi, consulti immediatamente un medico;
- un'associazione di febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza (la frequenza di questo effetto indesiderato non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10) con ZYPREXA Iniettabile includono battito cardiaco più rallentato o più accelerato; sonnolenza; diminuzione della pressione del sangue; irritazione in prossimità del luogo di iniezione.

Dopo l'iniezione, alcune persone possono avvertire una sensazione di capogiro o di svenimento (con una diminuzione del battito cardiaco), specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente ma se questo non accade, informi il medico o l'infermiere non appena possibile.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100) includono rallentamento dell'attività respiratoria; e alterazioni del ritmo cardiaco, che possono essere gravi.

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati sono stati osservati dopo che i pazienti avevano assunto ZYPREXA per via orale.

Ulteriori effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10) includono aumento di peso e aumenti dei livelli di prolattina nel sangue. Nelle fasi iniziali del trattamento, alcune persone possono avvertire una sensazione di capogiro o svenimento (con un rallentamento del battito cardiaco), specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi effetti di solito regrediscono spontaneamente, ma se questo non accade informi il medico.

Ulteriori effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10) includono aumenti dei livelli di alcune cellule del sangue, dei grassi circolanti e nelle fasi iniziali del trattamento aumenti temporanei degli enzimi del fegato; aumenti del livello di zuccheri nel sangue e nelle urine; aumenti dei livelli di acido urico e di creatinfosfochinasi nel sangue; sensazione di aumento della fame; capogiro; irrequietezza; tremore; movimenti inusuali (discinesie); stitichezza; bocca secca; eruzione cutanea; perdita di forza; ritenzione di acqua che porta ad un rigonfiamento delle mani, delle caviglie o dei piedi; febbre; dolori articolari e disfunzioni sessuali, come diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine o disfunzione erettile nei maschi.

Ulteriori effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100) includono ipersensibilità (ad esempio gonfiore alla bocca e alla gola, prurito, eruzione cutanea); diabete o un peggioramento del diabete, occasionalmente associato con chetoacidosi (presenza di corpi chetonici nel sangue e nell'urina) o coma; crisi epilettiche, abitualmente associate con una storia di crisi epilettiche (epilessia); rigidità o spasmi muscolari (inclusi i movimenti dell'occhio); sindrome delle gambe senza riposo; problemi nel linguaggio; balbuzie; rallentamento del battito cardiaco; sensibilità alla luce solare; sanguinamento dal naso; gonfiore addominale; sbavamento; perdita della memoria o dimenticanza; incontinenza urinaria; mancanza della capacità di urinare; perdita dei capelli; assenza o riduzione dei cicli mestruali e alterazioni a carico delle mammelle nei maschi e nelle femmine, come crescita anomala o secrezione anormale di latte.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000) includono la diminuzione della temperatura corporea; alterazioni del ritmo del cuore; morte improvvisa inspiegata; infiammazione del pancreas che causa forte dolore allo stomaco, febbre e malessere; malattia del fegato che si manifesta come ingiallimento della cute e delle parti bianche degli occhi; malattia muscolare che si presenta come dolorabilità e dolori immotivati; ed erezione prolungata e/o dolorosa.

Effetti indesiderati molto rari includono reazioni allergiche gravi come la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS). La DRESS si manifesta inizialmente con una sintomatologia simil-influenzale, con una eruzione cutanea sul viso che successivamente diviene estesa, alta temperatura corporea, ingrossamento dei linfonodi, aumento dei livelli degli enzimi epatici osservato sugli esami del sangue ed aumento di un tipo di globuli bianchi (aumento degli eosinofili).

Durante il trattamento con olanzapina, pazienti anziani con demenza potrebbero essere soggetti a ictus, polmonite, incontinenza urinaria, cadute, estrema stanchezza, allucinazioni visive, un rialzo della temperatura corporea, arrossamento della cute e disturbi della deambulazione. In questo particolare gruppo di pazienti sono stati riportati alcuni casi fatali.

In pazienti con malattia di Parkinson ZYPREXA può determinare un peggioramento dei sintomi.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare ZYPREXA**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Dopo che ZYPREXA Iniettabile è stato preparato in soluzione, utilizzare entro un'ora. Non congelare dopo la ricostituzione.

Eliminare tutto il contenuto non utilizzato.

### **6. ALTRE INFORMAZIONI**

#### **Cosa contiene ZYPREXA Iniettabile**

- Il principio attivo è olanzapina. Ogni flaconcino contiene 10 mg di principio attivo.
- Gli eccipienti sono lattosio monoidrato, acido tartarico, acido cloridrico ed idrossido di sodio.

#### **Descrizione dell'aspetto di ZYPREXA Iniettabile e contenuto della confezione**

ZYPREXA è una polvere gialla contenuta in un flaconcino. Un flaconcino di ZYPREXA contiene 10 mg di olanzapina. Il medico o l'infermiere la trasformeranno in una soluzione che le verrà somministrata mediante iniezione.

ZYPREXA Iniettabile è disponibile in una confezione contenente 1 o 10 flaconcini. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

**Produttore:**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Germania.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Germania.

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

*(Linea perforata che consente di poter staccare le informazioni per il personale sanitario)*

## **ISTRUZIONI PER IL PERSONALE SANITARIO**

### **Ricostituzione e somministrazione di ZYPREXA**

Ricostituire ZYPREXA Polvere per Soluzione Iniettabile solo con acqua per preparazioni iniettabili.

ZYPREXA Polvere per Soluzione Iniettabile non deve essere associato nella siringa con nessuno dei medicinali commercialmente disponibili a causa di incompatibilità. Di seguito alcuni esempi.

Olanzapina iniettabile non deve essere aggiunta in una siringa ad alopéridolo iniettabile perché è stato dimostrato che il basso pH che ne consegue degrada olanzapina nel tempo.

Olanzapina iniettabile non può essere aggiunta in una siringa né deve essere usata in associazione con le benzodiazepine.

### **Polvere per Soluzione Iniettabile**

Ricostituire ZYPREXA Polvere per Soluzione Iniettabile usando le tecniche standard di asepsi per la ricostituzione dei prodotti per uso parenterale.

1. Prelevare 2,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa sterile. Iniettarli in un flaconcino di ZYPREXA Polvere per Soluzione Iniettabile.
2. Ruotare il flaconcino finché la polvere non sia completamente solubilizzata, dando una soluzione di colore giallo. Il flaconcino contiene 11,0 mg di olanzapina equivalenti ad una soluzione di 5 mg/ml. Se sono prelevati 2,0 ml di soluzione, 1 mg di olanzapina rimane nel flaconcino e nella siringa, così da permettere la somministrazione di 10 mg di olanzapina.
3. La seguente tabella fornisce i volumi di soluzione da iniettare per somministrare vari dosaggi di olanzapina:

Dose (mg)	Volume da iniettare (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Somministrare la soluzione per via intramuscolare. Non somministrare per via endovenosa o sottocutanea.
5. Eliminare la siringa e tutta la soluzione non utilizzata in conformità a procedure cliniche appropriate.
6. Usare la soluzione immediatamente entro 1 ora dalla ricostituzione. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

Prima di essere somministrati i farmaci per uso parenterale devono essere controllati nel loro aspetto per la presenza di particelle.