RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olanzapina Mylan Pharma 5 mg compresse orodispersibili
Olanzapina Mylan Pharma 10 mg compresse orodispersibili
Olanzapina Mylan Pharma 15 mg compresse orodispersibili
Olanzapina Mylan Pharma 20 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg di olanzapina
Ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg di olanzapina
Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di olanzapina
Ogni compressa orodispersibile contiene 20 mg di olanzapina

Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 1.975 mg di aspartame.
Ogni compressa orodispersibile da 10 mg contiene 3.950 mg di aspartame.
Ogni compressa orodispersibile da 15 mg contiene 5.925 mg di aspartame.
Ogni compressa orodispersibile da 20 mg contiene 7.900 mg di aspartame.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili

Compresse di colore da giallo chiaro a giallo, completamente a chiazze, rotonde, a facce piatte, con bordi smussati con incisa "M" su un lato e "OE1" sull'altro.

Compresse di colore da giallo chiaro a giallo, completamente a chiazze, rotonde, a facce piatte, con bordi smussati con incisa "M" su un lato e "OE2" sull'altro.

Compresse di colore da giallo chiaro a giallo, completamente a chiazze, rotonde, a facce piatte, con bordi smussati con incisa "M" su un lato e "OE3" sull'altro.

Compresse di colore da giallo chiaro a giallo, completamente a chiazze, rotonde, a facce piatte, con bordi smussati con incisa "M" su un lato e "OE4" sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti
L'olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

L'olanzapina è efficace nel mantenimento del miglioramento clinico durante il proseguimento della terapia nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale.

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

Nei pazienti in cui l'episodio di mania ha risposto al trattamento con olanzapina, l'olanzapina è indicata per la prevenzione di recidive in pazienti con disturbi bipolari (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Adulti

Schizofrenia: Il dosaggio iniziale raccomandato di olanzapina è 10 mg al giorno.

Episodio di mania: Il dosaggio iniziale è 15 mg come unica dose giornaliera in monoterapia o 10 mg al giorno in terapia combinata (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare: il dosaggio iniziale raccomandato è di 10 mg/die. Per i pazienti che hanno ricevuto olanzapina per il trattamento dell'episodio di mania, la terapia per prevenire la recidiva deve continuare con la stessa dose. Se compare un nuovo episodio di mania, misto o depressivo, il trattamento con olanzapina deve continuare (se necessario con ottimizzazione della dose) con terapia aggiuntiva per trattare i sintomi dell'umore, secondo le indicazioni cliniche.

Durante il trattamento di schizofrenia, di episodio di mania, di recidiva del disturbo bipolare, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato in base alla condizione clinica del paziente nell' intervallo da 5-20 mg al giorno. L'incremento ad una dose superiore rispetto al dosaggio inizialmente raccomandato è consigliato solo dopo un adeguato periodo di rivalutazione e deve generalmente attuarsi ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore.

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

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

Fumatori
Solitamente non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio nei non fumatori rispetto ai fumatori. Il metabolismo di olanzapina può essere indotto dal fumo. È raccomandato un monitoraggio clinico e può essere considerato un aumento della dose di olanzapina se necessario (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.

Qualora si rendesse necessario un incremento della dose di 2.5 mg deve essere usata Olanzapina compresse rivestite (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Popolazione pediatrica
Olanzapina non è raccomandata per l'uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati di sicurezza ed efficacia. Una maggior incidenza di aumento di peso, alterazioni dei lipidi e della prolattina sono state riportate in studi a breve termine in pazienti adolescenti rispetto a studi su pazienti adulti (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Olanzapina può essere somministrata indipendentemente dai 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.

Olanzapina Mylan Pharma compresse orodispersibili si rompono facilmente, per cui devono essere maneggiate con attenzione. Non maneggiare le compresse con le mani bagnate in quanto le compresse possono rompersi. Per il blister perforato, tenere il blister ai bordi e separare un alveolo del blister dal resto dello strip strappando dolcemente lungo le perforazioni poste attorno. Staccare attentamente il supporto. Per i blister non perforati, fare attenzione a non staccare l'appoggio delle compresse adiacenti. Quindi, premere delicatamente per fare uscire la compressa.

Olanzapina Mylan Pharma compresse orodispersibili devono essere messe in bocca, dove si disperdono rapidamente nella saliva, in modo che possano essere facilmente ingerite. La rimozione intatta della compressa orodispersibile dalla bocca è difficile. Dal momento che la compressa orodispersibile è fragile, deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, può essere dispersa in un bicchiere pieno d'acqua o altra bevanda adatta (succo d'arancia, succo di mela, latte o caffè) immediatamente prima della somministrazione.

Olanzapina compresse orodispersibili sono bioequivalenti ad olanzapina compresse rivestite, con grado di assorbimento simile. Ha lo stesso dosaggio e frequenza di somministrazione di olanzapina compresse rivestite. Le compresse orodispersibili di Olanzapina possono essere utilizzate come alternativa ad olanzapina compresse rivestite.

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 d'impiego

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

Psicosi dipendente da demenza e/o disturbi comportamentali
L'olanzapina non è raccomandata per l'uso in pazienti con psicosi dipendente da demenza e/o dei disturbi comportamentali a causa di un aumento della mortalità e del rischio di accidenti cerebrovascolari. In studi clinici controllati verso placebo (6-12 settimane di durata) in pazienti anziani (età media 78 anni) con psicosi dipendente da demenza e/o con disturbi comportamentali, vi è stato un aumento di 2 volte dei decessi nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattatati con placebo (3.5% vs 1.5%, rispettivamente). La maggior incidenza di decessi non era dipendente dalla dose di olanzapina (dose media giornaliera 4.4 mg) o dalla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti ad una maggior mortalità sono: età > 65 anni, disfagia, sedazione, malnutrizione e disidratazione, patologie polmonari (ad es. polmonite, con o senza aspirazione), o uso concomitante di benzodiazepine. Tuttavia, l'incidenza dei decessi è risultata maggiore nei pazienti trattati con olanzapina che in quelli trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici sono stati riportati eventi avversi di tipo cerebrovascolare (CVAE, ad es. ictus, attacco ischemico transitorio) inclusi casi fatali. Si è registrato un aumento di 3 volte dei CVAE nei pazienti trattati con olanzapina rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 1.3% e 0.4%). Tutti i pazienti trattati con olanzapina o placebo che hanno presentato un CVAE avevano fattori di rischio preesistenti. L'età > 75 anni e la demenza di tipo vascolare o misto sono stati identificati come fattori di rischio per i CVAE in associazione con il trattamento con olanzapina. L'efficacia dell'olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

Morbo di Parkinson

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti con malattia di Parkinson non si consiglia 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), ed 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 farmaci anti-Parkinson (agonisti della dopamina) e che questo trattamento anti-Parkinson rimanesse lo stesso per farmaci e dosaggi impiegati per tutta la durata dello studio. Olanzapina era somministrata inizialmente a dosi di 2,5 mg al giorno e la dose modificata fino ad un massimo di 15 mg al giorno in base al giudizio dello sperimentatore.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)
La SNM è una condizione potenzialmente a rischio per la vita, associata al trattamento con medicinali antipsicotici. Rari casi, riferiti come SNM, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina. Le manifestazioni cliniche della SNM 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 sviluppa segni e sintomi indicativi di una SNM, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche di SNM, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere interrotti.

Iperglicemia e diabete
È stata riportata non comunemente iperglicemia e/o esacerbazione di un diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, inclusi alcuni casi ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati descritti alcuni casi in cui un precedente aumento del peso corporeo poteva costituire un fattore predisponente.
È consigliato un appropriato monitoraggio clinico in accordo alle linee guida per l'utilizzo degli antipsicotici, ad esempio misurando la glicemia basale, 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e successivamente ogni anno.
I pazienti trattati con medicinali antipsicotici, inclusa olanzapina, devono essere monitorati per quanto riguarda i segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere regolarmente monitorati per un peggioramento del controllo glicemico. Deve essere controllato regolarmente il peso corporeo, ad esempio, basale, 4, 8 e 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina ed in seguito ogni tre mesi.

Alterazioni dei lipidi
Alterazioni indesiderate dei lipidi sono state osservate in pazienti trattati con olanzapina durante studi clinici controllati con placebo (vedere al paragrafo 4.8). Le alterazioni dei lipidi devono essere gestite in un modo clinicamente appropriato, particolarmente nei pazienti dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi dei lipidi. Nei pazienti trattati con medicinali antipsicotici, inclusa olanzapina, i valori di lipidi devono essere monitorati regolarmente in accordo alle linee guida sull'utilizzo degli antipsicotici, ad esempio, basale, 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e ogni 5 anni in seguito.

Attività anticolinergica
Mentre l'olanzapina ha dimostrato di possedere attività anticolinergica *in vitro*, l'esperienza durante gli studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di eventi correlati a questa attività. Tuttavia poiché l'esperienza con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti è limitata, si consiglia cautela nel prescrivere l'olanzapina a pazienti con ipertrofia prostatica o ileo paralitico e condizioni associate.

Funzionalità epatica
Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotrasferasi epatiche ALT, AST sono stati osservati comunemente, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento. Si deve procedere con cautela ed effettuare controlli periodici in pazienti con ALT e/o AST elevate, in pazienti con segni e sintomi di compromissione epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici. Nei casi

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

in cui sia stata emessa diagnosi di epatite (inclusi danni epatocellulari, colestatici o misti) il trattamento con olanzapina deve essere sospeso.

Neutropenia
Si consiglia cautela nei pazienti con bassa conta di leucociti e/o neutrofili di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono farmaci notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione indotta da farmaci, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia o a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofila o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata riportata frequentemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere al paragrafo 4.8).

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

Intervallo QT
Nel corso di studi clinici, prolungamenti del QTc con significato clinico (correzione di Fridericia per il QT (QTcF) ≥ 500 millisecondi (msec) in qualunque tempo dopo il basale in pazienti con QTcF basale < 500 msec) sono risultati non comuni (da 0.1% a 1%) nei pazienti trattati con olanzapina, senza alcuna differenza significativa negli eventi cardiaci associati, rispetto al placebo.
Comunque, si deve procedere con cautela quando olanzapina viene prescritta insieme a farmaci noti per determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specialmente negli anziani, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipokaliemia o ipomagnesemia.

Tromboembolia
L'associazione temporale tra trattamento con olanzapina e tromboembolia venosa è stata riportata molto raramente (≥0.1% e <1%). Una relazione causale tra comparsa di tromboembolia e trattamento con olanzapina non è stata stabilita. Tuttavia poiché i pazienti con schizofrenia spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la tromboembolia venosa, devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per la tromboembolia venosa, ad es. immobilizzazione del paziente, e devono essere intraprese misure preventive.

Attività generale sul SNC
A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si deve procedere con cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere *in vitro* un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

Convulsioni
Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o che sono soggetti a fattori che possono abbassare la soglia di crisi epilettica. In questi pazienti, trattati con olanzapina, la comparsa di crisi epilettiche è stata riscontrata non 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 farmaco. Tali sintomi possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

Ipotensione posturale
In studi clinici con olanzapina condotti 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Morte cardiaca improvvisa
Nei rapporti post-marketing con olanzapina, l'evento di morte cardiaca improvvisa è stata segnalata in pazienti in trattamento con olanzapina. In uno studio osservazionale di coorte retrospettivo, il rischio di presunta morte cardiaca improvvisa nei pazienti trattati con olanzapina è stato di circa il doppio del rischio nei pazienti che non utilizzavano antipsicotici. Nello studio, il rischio portato dall'olanzapina era paragonabile al rischio degli antipsicotici atipici inclusi in un'analisi aggregata.

Popolazione pediatrica
Olanzapina non è raccomandata per l'uso nei bambini e negli adolescenti. Studi in pazienti tra i 13 e 17 anni hanno mostrato varie reazioni avverse tra cui aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumento dei livelli di prolattina. (vedere ai paragrafi 4.8 e 5.1).

Eccipienti
Olanzapina Mylan Pharma contiene aspartame. Aspartame è una fonte di fenilalanina. L'aspartame viene idrolizzato nel tratto gastrointestinale quando ingerito per via orale. Uno dei principali prodotti di idrolisi è la fenilalanina. Può essere dannosa per i pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

Olanzapina Mylan Pharma contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa orodispersibile, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5. Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo in persone adulte.
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. È stato osservato solo un incremento da lieve a moderato nella clearance di olanzapina. Le conseguenze sul piano clinico sono verosimilmente limitate, ma si raccomanda un monitoraggio clinico e se necessario può essere preso in considerazione un aumento del dosaggio di olanzapina (vedere paragrafo 4.2).

Inibizione del CYP1A2
È stato dimostrato che la fluvoxamina, uno specifico inibitore dell'attività del CYP1A2, inibisce significativamente il metabolismo di olanzapina. Dopo somministrazione di fluvoxamina l'incremento medio della C_{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. Si deve prendere in considerazione, nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, come ciprofloxacina, di iniziare il trattamento con olanzapina a dosi più basse. Se si inizia un trattamento con un inibitore del CYP1A2, deve essere valutata una riduzione del dosaggio di olanzapina.

Ridotta 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Olanzapina non inibisce *in vitro* i principali isoenzimi del CYP450 (ad esempio 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Pertanto, non c'è da aspettarsi nessuna particolare interazione come verificato dagli studi *in vivo* in cui non è stata trovata alcuna inibizione del metabolismo delle seguenti sostanze attive: antidepressivi triciclici (rappresentanti per lo più il ciclo del 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 sistemica sul SNC
Si deve procedere con cautela nei pazienti che consumano alcol o che sono trattati con medicinali che possono causare depressione del SNC.

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

Intervallo QTc
Si deve procedere con cautela quando l'olanzapina viene associata con medicinali noti per aumentare l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità. gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in 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 nelle persone è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.
Neonati esposti agli antipsicotici (compresa l'olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse tra cui sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare in gravità e in durata in seguito al parto. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento
In uno studio su volontarie sane che allattavano, l'olanzapina è risultata escreta nel latte materno. L'esposizione media dei lattanti (mg/kg) allo *steady state* è stata stimata dell'1.8% della dose materna di olanzapina (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 condotti studi sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari. Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza e capogiro, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nell'utilizzo di macchinari, inclusi i veicoli a motore.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Adulti

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Gli effetti indesiderati più frequenti (osservati in >'1% dei pazienti) associati all'uso di olanzapina durante gli studi clinici, sono stati sonnolenza, aumento ponderale, eosinofilia, aumento delle prolattina, colesterolo, dei livelli di glucosio e dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiri, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), rash, astenia, stanchezza, piressia, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, della gamma glutamiltransferasi, dell'acido urico, della creatinfosfochinasi ed edema.

Elenco tabellare delle reazioni avverse
La tabella seguente elenca le reazioni avverse e le alterazioni degli esami di laboratorio osservati con la segnalazione spontanea e negli studi clinici. Entro ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. I termini di frequenza riportati sono definiti come segue: molto comuni (≥ 1/10), comuni (≥1/100 fino a <1/10), non comuni (≥1/1.000 fino a <1/100), rari (≥1/10.000 fino a <1/1.000), molto rari (<1/10.000), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Molto comuni	**Comuni**	**Non comuni**	**Rari**	**Frequenza non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico				
	Eosinofilia Leucopenia[10] Neutropenia[10]		Trombocitopenia[11]	
Disturbi del sistema immunitario				
		Ipersensibilità[11]		
Disturbi del metabolismo e nutrizione				
Aumento ponderale[1]	Aumento dei livelli di colesterolo[2,3] Aumento dei livelli di glucosio[4] Aumento dei livelli di trigliceridi[2,5] Glicosuria Aumento dell'appetito	Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.4)[11]	Ipotermia[12]	
Patologie del sistema nervoso				
Sonnolenza	Capogiri Acatisia[6] Parkinsonismo[6] Discinesia[6]	Convulsioni, nella maggior parte dei casi con anamnesi di convulsioni o con fattori di rischio[11] Distonia (incluse crisi oculogire)[11] Discinesia tardiva[11] Amnesia[9] Disartria Balbuzie[11] Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome Maligna da Neurolettici (vedere paragrafo 4.4)[12] Sintomi da sospensione[7,12]	7

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie cardiache				
		Bradicardia Prolungamento del QT_c (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia ventricolare /fibrillazione, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4)[11].	
Patologie vascolari				
Ipotensione ortostatica[10]		Tromboembolia (incluse embolia polmonare e trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
		Epistassi[9]		
Patologie gastrointestinali				
	Effetti anticolinergici lievi e transitori, incluse stitichezza e secchezza fauci del cavo orale	Distensione addominale[9]	Pancreatite[11]	
Patologie epatobiliari				
	Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST) specialmente nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Rash	Reazioni da fotosensibilità Alopecia		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRES S).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
	Artralgia[9]		Rabdomiolisi[11]	
Patologie renali ed urinarie				
		Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria Difficoltà ad iniziare la minzione[11]		
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				
				Sindrome neonatale da astinenza da farmaci (vedere

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

				paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
	Disfunzione erettile negli uomini Diminuzione della libido negli uomini e nelle donne	Amenorrea Ingrossamento del seno Galattorrea nelle donne Ginecomastia/ingrossamento del seno negli uomini	Priapismo[12]	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Astenia Stanchezza Edema Piressia[10]			
Esami diagnostici				
Aumento dei livelli plasmatici di prolattina[8]	Aumento della fosfatasi alcalina[10] Aumento della creatinfosfochinasi[11] Aumento della gamma glutamiltransferasi[10] Aumento dell'acido urico[10]	Aumento della bilirubina totale		

[1]Aumenti clinicamente significativi del peso sono stati osservati rispetto a tutti i valori basali dell'Indice di Massa Corporea (IMB). In seguito a trattamento a breve termine (durata media di 47 giorni) l'aumento di peso ≥ 7% rispetto al basale è stato molto comune (22.2%), ≥15% è stato comune (4.2%) e ≥ 25% è stato non comune (0.8%). Pazienti con aumento di peso ≥ 7%, ≥ 15% and ≥ 25 % dei valori di peso corporeo basali con un trattamento a lungo termine (almeno 48 settimane) sono molto comuni (rispettivamente 64.4 %, 31.7 % e 12.3 %)

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

[3] Osservati per i valori a digiuno al basale che da normali (<5.17 mmol/l) sono aumentati ad "elevati" (≥ 6.2 mmol/l). Cambiamenti dei livelli di colesterolo totale a digiuno che da "borderline" al basale (≥5.17 - <6.2 mmol) sono aumentati ad elevati (≥6.2 mmol) sono stati molto comuni.

[4] Osservati per i valori a digiuno al basale che da normali (< 5.56 mmol/l) sono aumentati ad "elevati" (≥ 7 mmol/l). Cambiamenti dei livelli di glucosio a digiuno che da "borderline" al basale (≥ 5.56 - <7 mmol/l) sono aumentati ad elevati (≥ 7 mmol/l) sono stato molto comuni.

[5] Osservati per i valori a digiuno al basale che da normali (< 1.69 mmol/l) sono aumentati ad "elevati" (≥ 2.26 mmol/l). Cambiamenti dei livelli di trigliceridi a digiuno che da "borderline" al basale (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) sono aumentati ad elevati (≥ 2.26 mmol/l) sono stati molto comuni.

[6] In studi clinici l'incidenza di parkinsonismo e di distonia nei pazienti trattati con Olanzapina è stata numericamente maggiore, ma non statisticamente significativa rispetto al placebo. I pazienti trattati con olanzapina hanno avuto una minor incidenza di parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto a quelli trattati con dosi titolate aloperidolo. In assenza di informazioni dettagliate sull'anamnesi individuale di disturbi extrapiramidali acuti e tardivi dei movimenti, non si può, al momento, concludere che l'olanzapina produca minor discinesia tardiva e/o altre sindromi extrapiramidali tardive.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

[7] Sintomi acuti, come sudorazione, insonnia, tremore, ansia, nausea e vomito, sono stati riportati quando l'olanzapina è stata sospesa improvvisamente.

8 Negli studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina superavano il limite superiore del range di normalità in circa il 30% dei pazienti trattati con olanzapina con un normale valore di prolattina basale. Nella maggior parte dei questi pazienti gli aumenti sono stati generalmente lievi, e rimasto due volte al di sotto il limite superiore del range normale. Nei pazienti con schizofrenia, le variazioni medie del livello di prolattina diminuivano con la continuazione del trattamento, mentre aumenti medi sono stati osservati in pazienti con altre diagnosi. Le variazioni medie sono state modeste.

[9]evento avverso identificato dagli studi clinici nel Database Integrato dell'Olanzapina.

[10]come valutato dai valori misurati negli studi clinici nel Database Integrato dell'Olanzapina.

[11] evento avverso identificato da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza determinata utilizzando il Database Integrato dell'Olanzapina.

[12] evento avverso identificato da segnalazioni spontanee post-marketing con frequenza stimata al limite superiore del 95% dell'intervallo di confidenza utilizzando il Database Integrato dell'Olanzapina.

Esposizione lungo termine (almeno 48 settimane)
Il rapporto di pazienti che ha avuto eventi avversi e clinicamente significativi nell'aumento di peso, glucosio, colesterolo totale/LDL/HDL o trigliceridi aumenta nel tempo. In pazienti adulti che hanno completato le 9-12 settimane di terapia, la velocità di crescita della concentrazione media di glucosio nel sangue rallenta dopo circa 6 mesi.

Informazioni addizionali su popolazioni particolari
In studi clinici in pazienti anziani con demenza, il trattamento con olanzapina è stato associato con un maggior incidenza di decessi e reazioni avverse cerebrovascolari rispetto al placebo (vedere anche paragrafo 4.4). Reazioni avverse molto comuni associate con l'uso di olanzapina in questi pazienti sono andatura anomala e cadute. Comunemente sono state osservate polmonite, aumento della temperatura corporea, letargia, eritema, allucinazioni visive ed incontinenza urinaria.

In studi clinici in pazienti con psicosi indotta da farmaci (agonisti della dopamina) associata a Morbo di Parkinson, peggioramento della sintomatologia parkinsoniana ed allucinazioni sono stati riportati molto comunemente e con maggior frequenza rispetto al placebo.

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, l'associazione della terapia di valproato con olanzapina ha portato ad un'incidenza della neutropenia del 4.1%; un potenziale fattore contribuente potrebbe essere costituito da elevati livelli plasmatici di valproato.
L'olanzapina somministrata con litio o valproato ha portato ad un aumento (≥ 10%) di tremore, secchezza del cavo orale, aumento dell'appetito e dell'aumento ponderale. Anche i disturbi della parola sono stati riportati comunemente. Durante il trattamento con olanzapina in associazione con litio o divalproex, si è osservato un aumento ≥7% rispetto al basale, del peso corporeo nel 17.4% dei pazienti, durante il trattamento in acuto (fino a 6 settimane). Il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione delle recidive in pazienti con disturbi bipolari è stato associato con un aumento ≥7% rispetto al basale del peso corporeo nel 39.9% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

L'olanzapina non è indicata per il trattamento di bambini ed adolescenti minori di 18 anni. Benché non siano stati condotti studi per confrontare adolescenti e adulti, i dati degli studi sugli adolescenti sono stati confrontati con quelli negli adulti.

La tabella seguente riassume le reazioni avverse riportate con maggior frequenza negli adolescenti (13-17 anni) che negli adulti o le reazioni avverse identificate solo durante studi clinici a breve termine in pazienti adolescenti. Un aumento ponderale clinicamente significativo (≥7%) compare più

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

frequentemente nella popolazione di adolescenti rispetto agli adulti con un'esposizione comparabile. L'entità dell'aumento di peso e la percentuale di pazienti adolescenti che hanno manifestato aumento di peso clinicamente significativo era maggiore nell'esposizione lungo termine (almeno 24 settimane) piuttosto che nell'esposizione a breve termine.

Entro ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. I termini di frequenza riportati sono definiti come segue: molto comuni (≥ 1/10), comuni (≥1/100 fino a <1/10).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione *Molto comuni:* aumento ponderale[13], aumento dei livelli di trigliceridi[14], aumento dell'appetito. *Comuni:* aumento dei livelli di colesterolo[15]
Patologie del sistema nervoso *Molto comuni:* Sedazione (inclusi: ipersonnia, letargia, sonnolenza).
Patologie gastrointestinali *Comuni:* secchezza del cavo orale
Patologie epatobiliari *Molto comuni:* Aumento delle aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
Esami diagnostici *Molto comuni:* diminuzione della bilirubina totale, aumento della GGT, aumento dei livelli plasmatici della prolattina[16].

[13] in seguito a trattamento a breve termine (durata media 22 giorni) l'aumento di peso ≥7% rispetto al basale (kg) sono stati molto comuni (40.6%), ≥15% rispetto al basale sono stati comuni (7.1%) e ≥ 25% sono stati comuni (2.5%). In seguito ad esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane), 89.4% con un aumento ≥ 7%, 55.3% con un aumento ≥ 15% e 29.1% con un aumento ≥ 25% del loro peso corporeo basale.

[14] Osservati per valori normali che a digiuno al basale (<1.016 mmol/l) sono aumentati ad elevati (≥ 1.467 mmol/l) e cambiamenti dei livelli di trigliceridi a digiuno che da "borderline" al basale (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) sono aumentati ad elevati (≥ 1,467 mmol/l).

[15] Cambiamenti dei livelli di colesterolo totale a digiuno che da normali al basale (< 4.39 mmol/l) sono aumentati ad elevati (≥ 5.17 mmol/l) sono stati osservati comunemente. Cambiamenti dei livelli di colesterolo totale a digiuno che da "borderline" al basale (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) sono aumentati ad elevati (≥ 5.17 mmol/l) sono stati molto comuni.

[16] Elevati livelli plasmatici di prolattina sono stati riportati nel 47.4% dei pazienti adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 delirio, 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 2 g di olanzapina per via orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento
Non esiste un antidoto specifico per 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, o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo. È necessario monitorare l'attività cardiovascolare per riconoscere eventuali aritmie. Il monitoraggio ed un'accurata sorveglianza medica devono continuare fino alla guarigione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Antipsicotici; diazepine, oxazepine, tiazepine e oxepine, codice ATC N05AH03.

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

In studi preclinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki < 100 nM) per i recettori della serotonina 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6; della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; per i recettori colinergici di tipo muscarinico M_1-M_5); per quelli adrenergici α1 ed istaminici H_1. 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 dimostrato sia *in vitro* che *in vivo* una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato, un test indicativo dell'attività antipsicotica, a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia, un effetto indicativo di effetti collaterali di tipo motorio. Diversamente da altri agenti antipsicotici, l'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), l'olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2. Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

Efficacia e sicurezza clinica
In 2 studi clinici controllati verso placebo ed in 2 su 3 studi controllati 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, multinazionale, comparativo in doppio cieco sulla schizofrenia e sui disturbi schizoaffettivi correlati che includeva 1481 pazienti con vari gradi di sintomi depressivi associati (valore medio basale di

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

16.6 della Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), un'analisi prospettiva secondaria dei cambiamenti del punteggio dell'umore dal basale all'end point ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0.001) a favore dell'olanzapina (-6.0) rispetto all'aloperidolo (-3.1).

In pazienti con mania o episodio misto di disturbo bipolare, olanzapina dimostrò un'efficacia superiore sia al placebo che al valproato semi-sodico (divalproex) nel ridurre i sintomi della mania per oltre 3 settimane. Olanzapina dimostrò anche risultati di efficacia comparabili ad aloperidolo in termini di rapporto dei pazienti che conseguirono 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) fu 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 nella prevenzione delle recidive in pazienti con episodio di mania che avevano ottenuto la remissione con olanzapina e sono stati poi randomizzati all'olanzapina o al placebo, l'olanzapina è risultata significativamente superiore al placebo nell'*end-point* primario della recidiva bipolare. Inoltre l'olanzapina ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo sul placebo in termini di prevenzione sia della recidiva nella mania, sia della recidiva nella depressione.

In un secondo studio di 12 mesi nella prevenzione delle recidive in pazienti con episodio di mania che avevano ottenuto la remissione con un'associazione di olanzapina e litio sono stati poi randomizzati alla olanzapina o al litio da soli, l'olanzapina è risultata significativamente non inferiore al litio nell'*end-point* primario della recidiva bipolare (olanzapina 30.0%, litio 38.3%, p=0.055).

In uno studio di 18 mesi di co-terapia in pazienti con episodio di mania o misto stabilizzati con olanzapina più uno stabilizzatore dell'umore (litio o valproato), la terapia a lungo termine con olanzapina e litio o valproato da un punto di vista statistico, non è risultata significativamente superiore al litio o al valproato da soli, nel ritardare la recidiva bipolare, definita secondo i criteri diagnostici della sindrome.

Popolazione pediatrica
Dati su studi controllati di efficacia negli adolescenti (da 13 a 17 anni) sono limitati a studi a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata con disturbo bipolare (3 settimane), su meno di 200 adolescenti. L'olanzapina è stata usata con un dosaggio iniziale flessibile di 2,5 mg e variabile fino a 20 mg/die. Durante il trattamento con olanzapina, gli adolescenti hanno avuto un incremento ponderale significativamente maggiore rispetto agli adulti. Le dimensioni delle variazioni del colesterolo totale a digiuno, colesterolo LDL, trigliceridi e prolattina (vedere ai paragrafi 4.4 e 4.8) sono risultate maggiori negli adolescenti che negli adulti. Non ci sono dati di studi 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

Olanzapina compresse orodispersibile è bioequivalente ad olanzapina compresse rivestite con analogo grado di assorbimento. Le compresse orodispersibili di olanzapina possono essere utilizzate come alternativa ad olanzapina compresse rivestite.

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
Alle proteine plasmatiche, l'olanzapina si lega per il 93% in un intervallo di concentrazione di circa 7 a 1.000 ng / ml. L'olanzapina si lega prevalentemente all'albumina e α_1-glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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) 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
In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina < 10 ml/min), non si è 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. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che circa il 57% dell'olanzapina radiomarcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

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 clearence 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
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).

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 piccola rispetto alla variabilità globale tra individui.

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

Popolazione pediatrica
Adolescenti (13-17 anni): la farmacocinetica dell'olanzapina è simile negli adolescenti e negli adulti. In studi clinici l'esposizione media all'olanzapina è stata di circa il 27% maggiore negli adolescenti. Le differenze demografiche tra adolescenti ed adulti includono un peso corporeo medio minore e un numero minore di fumatori tra gli adolescenti. Tali fattori possono contribuire alla più elevata esposizione media osservata negli adolescenti.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Carcinogenesi
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

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Gomma Guar
Crospovidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Aspartame (E951)

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Sodio laurilsofato

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Validità

2 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nel contenitore originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/Al/PVC: blister laminato a freddo composto da laminato OPA/AL/PVC da un lato e da un foglio di alluminio (carta/poliestere/Al/lacca termo saldata) laminato dall'altro.
28, 35, 56, 70, 98 compresse
(28, 35, 56, 70, 98) x 1 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042420012 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420024 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 35 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420036 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420048 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 70 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420051 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420063 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420075 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 35 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420087 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420099 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 70 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420101 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 X 1 COMPRESSE IN BLISTER

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

OPA/AL/PVC/AL
042420113 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420125 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 35 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420137 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420149 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 70 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420152 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420164 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420176 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 35 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420188 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420190 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 70 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420202 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420214 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420226 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 35 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420238 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420240 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 70 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420253 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420265 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420277 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 35 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420289 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420291 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 70 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420303 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420315 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420327 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 35 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420339 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420341 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 70 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420354 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420366 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420378 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 35 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420380 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

042420392 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 70 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
042420404 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 aprile 2013
Data del rinnovo più recente: 16 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).