# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olanzapina Reddy 2.5 mg / 5 mg / 10 mg compresse rivestite con film
Olanzapina

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2.5 mg / 5 mg / 10 mg di olanzapina.

Eccipiente: lattosio monoidrato 84.17 mg nella compressa da 2.5 mg
lattosio monoidrato 81.67 mg nella compressa da 5 mg
lattosio monoidrato 163.68 mg nella compressa da 10 mg

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

**Compressa rivestita con film**
Le compresse di Olanzapina Reddy 2.5 mg sono bianche, rivestite con film, ovali, biconvesse e con le incisioni "OLZ" su un lato e "2.5" sull'altro.
Le compresse di Olanzapina Reddy 5 mg sono blu, rivestite con film, ovali, biconvesse e con le incisioni "OLZ" su un lato e "5" sull'altro.
Le compresse di Olanzapina Reddy 10 mg sono blu, rivestite con film, ovali, biconvesse e con le incisioni "OLZ" su un lato e "10" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**Adulti**

Olanzapina Reddy 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 Reddy 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



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

**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 al giorno 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 alla 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/die. 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.

*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 segnalata 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).

*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).

*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.

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

*Fumatori*



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

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

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L' aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti.

(Vedere paragrafi 4.5 e 5.2)

**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Pazienti a rischio noto di glaucoma ad angolo chiuso.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Durante il trattamento con antipsicotici, il miglioramento della condizione clinicadel paziente può richiedere molti giorni, ad alcune settimane. In questo periodo i pazienti devono essere strettamente controllati..

*Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza*

Olanzapina non è autorizzata per il trattamento delle psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza e non è raccomandata per questo particolare gruppo di pazienti a causa di un aumento della mortalità e del rischio di eventi avversi cerebrovascolari (EACV). In studi clinici controllati con placebo (di durata 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 di 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 indesiderati 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



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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

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 ed instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i medicinali antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere interrotti.

*Iperglicemia e diabete*

Raramente sono stati riportati iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, inclusi alcuni casi fatali (vedi 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 trattatati con qualsiasi antipsicotico, compresa Olanzapina Reddy, devono essere controllati per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e 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 es. al basale, 4, 8, 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni tre mesi.

*Alterazione dei lipidi*

Durante studi clinici controllati con placebo nei pazienti trattai 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 da lipidi. In pazienti trattati con agenti antipsicotici, compresa Olanzapina Reddy, 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 gli 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 condizioni correlate.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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

*Funzionalità epatica*
Frequentemente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche( ALT) ed aspartato transferasi (AST), 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 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 od a chemioterapia e 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 molto raramente (< 0,01 %) 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] ≥ 500 millisecondi (msec) in qualsiasi momento dopo la misurazione del valore basale in pazienti con valore basale di QTcF < 500 msec) sono risultati infrequenti(0,1 % - 1 %), senza differenze importanti negli eventi cardiaci associati rispetto ai controlli con placebo. Comunque , come per altri antipsicotici, 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 (≥ 0,1% e <1%)* è stata riportata un'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.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

*Attività generale sul Sistema Nervoso Centrale (SNC)*
A causa degli effetti primari di olanzapina sul S NC, si raccomanda cautela quando
il medicinale 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 convulsioni è stata riscontrata raramente . Nella maggioranza di questi casi, le convulsioni o i fattori di rischio per la comparsa di convulsioni 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 minore 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 trattamento. 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 trattati con olanzapina è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di età superiore ai 65 anni.

*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 fra 13 e 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, incluso aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici e aumento dei livelli di prolattina. I risultati nel lungo termine associati con questi eventi non sono stati studiati e pertanto restano sconosciuti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

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



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

*Popolazione pediatrica*
Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

*Potenziali interazioni che possono influenzare olanzapina*: dal momento che l'olanzapina è metabolizzata dal CYP1A2, le sostanze che possono specificatamente indurre o inibire questo isoenzima possono influenzare la farmacocinetica dell'olanzapina.

*Induzione del CYP1A2*: Il metabolismo di olanzapina può essere indotto 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 depurazione di olanzapina. Le conseguenze cliniche sono probabilmente 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 Cmax di olanzapina è stato del 54 % nelle donne non fumatrici e del 77 % nei maschi fumatori. L'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato del 52 % e del 108 % rispettivamente. Nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, come ciprofloxacina, il trattamento con olanzapina dovrebbe iniziare a dosi più basse. Una riduzione del dosaggio di olanzapina deve essere considerata se è stato iniziato un trattamento con un inibitore del CYP1A2.

*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.

Fluoxetina: (un inibitore del CYP2D6), dosi singole di un antiacido (alluminio, magnesio) o di cimetidina non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di olanzapina.

*Potenziale capacità di olanzapina di influire su altri prodotti medicinali*:

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

Olanzapina non inibisce *in vitro* i principali isoenzimi del CYP450 (ad esempio 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Pertanto non c'è da aspettarsi nessuna particolare interazione come verificato dagli studi *in vivo* in cui non è stata trovata alcuna inibizione del metabolismo delle seguenti sostanze attive: antidepressivo triciclico (rappresentante per lo più la via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofillina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 e 2C19).

Olanzapina non ha mostrato interazioni 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

*Attività generale sul SNC*

Nei pazienti che consumano alcol o assumono farmaci che possono causa la depressione del sistema nervoso centrale si deve prestare cautela.

Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di olanzapina con farmaci anti-parkinsoniani in pazienti con il morbo di Parkinson e demenza. (vedere paragrafo 4.4)

*Intervallo QTc*

Si raccomanda cautela se l'olanzapina è cosomministrata con farmaci noti per aumentare l'intervalo QTc. (vedere paragrafo 4.4)

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono studi adeguati e ben controllati in donne in stato di gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il 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 (inclusi l'olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare in gravità e durata in seguito al parto.
Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento
In uno studio effettuato su donne sane durante il periodo di allattamento al seno, olanzapina è stata escreta 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.

## 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 vertigini, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nell'utilizzo di macchinari, inclusi i veicoli a motore.

## 4.8 Effetti indesiderati

***Adulti***
Nel corso degli studi clinici le reazioni avverse, associate con l' uso di olanzapina più frequentemente riportate (osservate in ≥ 1% dei pazienti) sono state: sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glucosuria, aumento di appetito, capogiro, acatisia, parkinsonismo (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi i epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento ed edema.

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

| **Molto comune** | **Comune** | **Non comune** | **Non nota** |
|---|---|---|---|
| **Patologie del sistema emolinfopoietico** | | | |
| | Eosinofilia | Leucopenia<br>Neutropenia | Trombocitopenia |
| **Disturbi del sistema immunitario** | | | |
| | | | Reazione allergica |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione** | | | |
| Aumento di peso[1] | Aumentati livelli di colesterolo[2,3]<br>Aumentati livelli di glucosio[4]<br>Aumentati livelli di trigliceridi [2,5]<br>Glicosuria<br>Aumento dell' appetito | | Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4)<br>Ipotermia |
| **Patologie del sistema nervoso** | | | |
| Sonnolenza | Capogiri<br>Acatisia[6]<br>Parkinsonismo[6] | | Convulsioni in cui nella maggior parte dei casi venivano segnalati una storia |



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Discinesia[6] | | di convulsioni o la presenza di fattori di rischio per la comparsa di convulsioni<br>Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4)<br>Distonia (inclusa la crisi oculogira)<br>Discinesia tardiva<br>Sintomi da sospensione[7] |
| **Patologie cardiache** | | | |
| | | Bradicardia<br>Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4) | Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4) |
| **Patologie vascolari** | | | |
| | Ipotensione ortostatica | Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4) | |
| **Patologie gastrointestinali** | | | |
| | Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti costipazione e bocca secca | | Pancreatite |
| **Patologie epatobiliari** | | | |
| **Patologie epatobiliari** | Aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedere paragrafo 4.4) | | Epatite (intesa come danno epatocellulare, colestatico, o di entrambi) |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | | | |
| | Eruzione cutanea | Reazione di fotosensibilità<br>Alopecia | |
| **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** | | | |



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Rabdomiolisi |
| **Patologie renali e urinarie** | | | |
| | | Incontinenza urinaria | Difficoltà ad iniziare la minzione |
| **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali** | | | |
| | | | Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6) |
| **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella** | | | |
| | | | Priapismo |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** | | | |
| | Astenia<br>Affaticamento<br>Edema | | |
| **Esami diagnostici** | | | |
| Aumentati livelli di prolattinemia[8] | | Aumento della creatinfosfochinasi<br>Aumento della bilirubina totale | Aumento della fosfatasi alcalina |

[1] 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 ≥ 7% rispetto al basale è stato molto comune (22,2%), un aumento del peso corporeo ≥ 15% rispetto al basale è stato comune (4,2%) e un aumento del peso corporeo ≥ 25% rispetto al basale non comune (0,8%). Con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) i pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore ≥ 7%, ≥ 15% e ≥ 25% rispetto al basale sono stati molto comuni (rispettivamente 64,4%, 31,7% e 12,3%).
[2] Incrementi medi nei valori lipidici a digiuno (colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi) sono stati maggiori nei pazienti che non mostravano evidenze di alterazioni lipidiche al basale.

[3] Osservato per valori normali a digiuno al basale (<5,17 mmol / 1) che diventavano elevati(≥ 6,2 mmol / 1). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli di colesterolemia a digiuno da borderline al basale (≥ 5,17 - <6,2 mmol) ad elevati (≥ 6,2 mmol).



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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] Osservato per valori normali a digiuno al basale (<5,56 mmol / 1) che diventavano elevati (≥ 7 mmol / 1). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli di glicemia a digiuno da borderline al basale (≥ 5,56 - <7 mmol / 1) ad elevati (≥ 7 mmol / 1).
[5] Osservato per valori normali a digiuno al basale (<1,69 mmol / 1) che diventavano elevati (≥ 2,26 mmol / 1). Sono stati molto comuni i cambiamenti nei livelli dei trigliceridi a digiuno da borderline al basale (≥ 1,69 mmol / 1 - <2,26 mmol / 1) ad elevati (≥ 2,26 mmol / 1).

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

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

[8]In studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno oltrepassato il limite superiore del range di normalità 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 di normale. In genere nei pazienti trattati con olanzapina, le manifestazioni cliniche potenzialmente associate e correlate alla mammella e al ciclo mestruale (per esempio amenorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria, galattorrea nelle femmine, e ginecomastia /ingrossamento della ghiandola mammaria nei maschi) sono state non comuni. Le reazioni avverse potenzialmente associate e correlate alla funzione sessuale (per esempio la disfunzione erettile nei maschi e la diminuzione della libido in entrambi i sessi) sono state comunemente osservate.

*Esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane)*

La percentuale dei pazienti che avevano variazioni avverse clinicamente significative nell‘ aumento di peso, del 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 popolazioni speciali*

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 anche 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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 studi clinici su pazienti con psicosi iatrogena (agonisti della dopamina) associata a malattia di Parkinson, il peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e le allucinazioni sono state riferite molto comunemente e con maggiore frequenza che con placebo.

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, la terapia combinata di valproato e olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1%, gli elevati livelli plasmatici di valproato potrebbero essere un potenziale fattore contribuente. Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo ad un' aumenta incidenza (≥ 10%) di tremore, secchezza della bocca , aumento dell'appetito e aumento di peso. Frequentemente è stato riportato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento ≥ 7% del peso corporeo iniziale nel 17,4% dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di malattia è stato associato ad un aumento ≥ 7% del peso corporeo iniziale nel 39,9% dei pazienti.

*Popolazione pediatrica*
Olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. Sebbene non sono 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 (età compresa fra 13 e17 anni) rispetto ai pazienti adulti o reazioni avverse identificate esclusivamente durante studi clinici a breve termine su pazienti adolescenti. Un aumento di peso clinicamente significativo (≥ 7%) sembra verificarsi più comunemente nella popolazione adolescente rispetto agli adulti per esposizioni simili. L'entità dell'aumento di peso e la percentuale di 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 (≥ 10%), comune (≥ 1% e <10%).

**Disturbi del metabolismo e della nutrizione**
*Molto comune*: aumento di peso[9], aumentatilivelli di trigliceridi[10], aumento dell' appetito.
*Comuni*: aumentati livelli di colesterolo[11]
**Patologie del sistema nervoso**
*Molto comune*: sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza).
**Patologie gastrointestinali**
*Comune*: secchezza della bocca
**Patologie epatobiliare**
*Molto comune*: aumenti delle aminotransferasi epatiche (ALT / AST; vedere paragrafo 4.4).
**Esami diagnostici**
*Molto comune*: riduzione della bilirubina totale, aumento della GGT, aumentati livelli di prolattinemia [12]

[9] Dopo un trattamento a breve termine (durata media di 22 giorni), un aumento del peso corporeo (kg) ≥ 7% rispetto al basale è stato molto comune (40,6%), un aumento del peso corporeo ≥ 15% rispetto al basale è stato comune (7,1%) e un aumento del peso corporeo ≥ 25% rispetto al basale è stato comune (2,5%). Con un'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane), il peso corporeo rispetto al basale



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

era aumentato di un valore ≥ 7% nell'89,4% dei pazienti, di un valore ≥ 15% nel 55,3% dei pazienti e di un valore ≥ 25% nel 29,1% dei pazienti.
[10] Osservato per valori normali a digiuno al basale (<1,016 mmol / 1) che diventano elevati (≥ 1,467 mmol / 1) e variazioni nei livelli dei trigliceridi a digiuno da borderline al basale (≥ 1,016 mmol / 1 - <1,467 mmol / 1) ad elevati (≥ 1,467 mmol / 1).
[11] Variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno dal normale al basale (<4,39 mmol / 1) ad elevati (≥ 5,17 mmol / 1) sono stati osservati comunemente. Variazioni dei livelli di colesterolo totale a digiuno da borderline al basale (≥ 4,39 - <5,17 mmol / 1) ad elevati (≥ 5,17 mmol / 1) sono stati molto comuni.
[12] Aumentati livelli di prolattinemia sono stati riportati nel 47,4% dei pazienti adolescenti.

### 4.9 Sovradosaggio

*Segni e sintomi*

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

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

*Trattamento del sovradosaggio*

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina. L'induzione del vomito non è consigliata. Può essere indicato seguire le procedure standard per il trattamento del sovradosaggio (ad esempio lavanda gastrica, somministrazione di carbone attivo). La concomitante somministrazione di carbone attivo ha mostrato di ridurre 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. Epinefrina, dopamina o altri agenti simpaticomimetici con attività agonista sui beta recettori non devono essere somministrati, 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:diazepine, ossazepine e tiazepine.
Codice ATC: N05AH03.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

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

In studi non-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki: < 100 nM) per i recettori della serotonina 5 HT2A/2C, 5 HT3, 5 HT6; della dopamina D1, D2, D3, D4, D5; per i recettori colinergici di tipo muscarinico m1-m5; per i recettori α1 adrenergici ed H1 istaminici. Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico sui recettori 5HT, dopaminergico e colinergico, in accordo al profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato *in vitro* una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT2 rispetto a quelli dopaminergici D2 ed *in vivo* una maggiore attività sui recettori 5 HT 2 che sui D2. 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 in grado di indurre catalessia, un effetto indicativo di effetti collaterali di tipo motorio. Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio di tomografia ad emissioni di positroni (PET) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di occupazione per i recettori 5HT2A superiore a quello dei recettori dopaminergici D2. Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un'occupazione dei recettori striatali D2 minore rispetto a pazienti che rispondono ad altri antipsicotici e alla terapia con risperidone, mentre è comparabile a quella dei pazienti che rispondono alla terapia con clopizina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 di 3 verso un comparatore, con oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente significativamente 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) a favore dell'olanzapina (-6,0) rispetto all'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 semisolido (divalproex) nel ridurre i sintomi della mania per oltre 3 settimane. Olanzapina ha dimostrato anche risultati di efficacia comparabili ad aloperidolo in termini di rapporto dei pazienti che hanno conseguito una remissione sintomatica della mania e della depressione a 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 a 12 mesi sulla prevenzione in pazienti con episodio maniacale che avevano conseguito la remissione con olanzapina e che poi erano stati randomizzati ad olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo all'endpoint primario della



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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

recidiva bipolare. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di prevenzione sia di una recidiva maniacale che di nuovo episodio depressivo.

In un secondo studio a 12 mesi sulla prevenzione 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 della recidiva bipolare (olanzapina 30.0 %, litio 38.3 %; p = 0,055).

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

*Popolazione pediatrica*
L'esperienza negli adolescenti (13-17 anni) è limitata a dati di efficacia a breve termine della schizofrenia (6 settimane) e mania associata a disturbo bipolare di tipo I (3 settimane), ricavati su meno di 200 adolescenti. L'olanzapina è stata utilizzata con una dose iniziale flessibile pari a 2,5 mg ed è stata aumentata fino a 20 mg al giorno. Durante il trattamento con l'olanzapina gli adolescenti hanno aumentato il loro peso in misura significativamente maggiore rispetto agli adulti. L'ampiezza delle modifiche a digiuno del colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e prolattina (v. paragrafi 4.4. e 4.8) è risultata maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Non sono disponibili dati circa il perdurare dell'effetto e vi sono dati limitati sulla sicurezza a lungo termine (v. paragrafi 4.4. e 4.8).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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 orale rispetto alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glucuronide, che non supera la barriera ematoencefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboti 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. Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media di eliminazione nei volontari sani anziani (65 anni ed oltre) risulta prolungata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la depurazione ridotta (17,5 verso 18,2 l/ora) rispetto ai soggetti non anziani. La variabilità dei parametri farmacocinetici 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 nessuna particolare reazione indesiderata.

L'emivita media di eliminazione nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la depurazione risulta ridotta (18,9 verso 27,3 l/ora). Ciò nonostante olanzapina



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

(5-20 mg) ha dimostrato un profilo di sicurezza comparabile in pazienti di sesso femminile (n = 467) e di sesso maschile (n = 869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (depurazione della creatinina < 10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media di eliminazione (37,7 verso 32,4 ore) o nella depurazione (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 escreta attraverso l'urina, principalmente come metaboliti.

In soggetti fumatori con moderata alterazione epatica, l'emivita media di eliminazione risulta essere prolungata (39,3 ore) e la depurazione del farmaco ridotta (18,0 l/ora), analogamente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 l/ora).

In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media di eliminazione risulta prolungata (38,6 verso 30,4 ore) e la depurazione ridotta (18,6 verso 27,7 l/ora).

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli soggetti anziani rispetto a quelli giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'importanza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla depurazione e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile tra individui.

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

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/ml olanzapina si lega per il 93 % alle proteine plasmatiche. Olanzapina si lega principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

*Popolazione pediatrica*
Adolescenti (età fra i 13 e i 17 anni): La farmacocinetica dell'olanzapina negli adulti e negli adolescenti è simile. Negli studi clinici l'esposizione media a olanzapina è stata circa il 27% più elevata negli adolescenti. Le differenze demografiche fra adulti e adolescenti includevano il peso medio minore, inoltre un numero minore di adolescenti fumava. Questi fattori potrebbero contribuire alla maggiore esposizione media osservata 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 di peso. La dose letale media osservata è stata, approssimativamente, di circa 210 mg/kg (topi) e di 175 mg/kg (ratti). I cani tollerano dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg che non risultano essere 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 semiincoscienza.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

*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 riscontrati sono stati 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 nei topi ed un'aspecifica riduzione dei leucociti circolanti rispettivamente nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8 o 10 mg/kg al giorno (l'esposizione all'olanzapina totale [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 è mutagena né clastogenica in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sui batteri che in tests *in vivo* ed *in vitro* effettuati sui tessuti di mammifero.

*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

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

Rivestimento della compressa:
Ipromellosa
Diossido di titanio (E171)
Macrogol 400

Per 5 mg e 10 mg: Carminio d'indaco (E132)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

2 anni.

**6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare sopra i 25°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in Alluminio/Alluminio

7, 14, 28, 35, 56, 70 e 98 compresse rivestite con film.

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

Dr. Reddy's s.r.l.
Via Wittgens Fernanda, 3
20123 Milano (MI)
Italia

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

" 2,5 mg compresse rivestite con film " 7 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457018

" 2,5 mg compresse rivestite con film " 14 compresse in blister Alu/Alu - AIC:040457020



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

" 2,5 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457032
" 2,5 mg compresse rivestite con film " 35 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457044
" 2,5 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457057
" 2,5 mg compresse rivestite con film " 70 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457069
" 2,5 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457071

" 5 mg compresse rivestite con film " 7 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457083
" 5 mg compresse rivestite con film " 14 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457095
" 5 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457107
" 5 mg compresse rivestite con film " 35 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457119
" 5 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457121
" 5 mg compresse rivestite con film " 70 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457133
" 5 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457145

" 10 mg compresse rivestite con film " 7 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457158
" 10 mg compresse rivestite con film " 14 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457160
" 10 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457172
" 10 mg compresse rivestite con film " 35 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457184
" 10 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457196
" 10 mg compresse rivestite con film " 70 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457208
" 10 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister Alu/Alu - AIC: 040457210

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

19 Luglio 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2012



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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