

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH** 5 mg compresse  
**OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH** 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg o 10 mg di olanzapina.

Eccipiente: Ogni compressa da 5 mg o 10 mg contiene lattosio monoidrato 75,40 mg e 150,80 mg rispettivamente.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### *Adulti*

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

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

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

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

#### 4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

##### *Adulti*

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

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

Prevenzione di nuovi episodi di malattia nel disturbo bipolare: il dosaggio iniziale raccomandato è 10 mg/die. Nei pazienti che stanno ricevendo olanzapina per il trattamento dell'episodio maniacale, continuare la terapia allo stesso dosaggio per la prevenzione di nuovi episodi di malattia. Se si verifica un nuovo episodio depressivo, maniacale, o misto, il trattamento con olanzapina deve essere continuato (ottimizzando la dose in base alle necessità), con una terapia supplementare per trattare i disturbi dell'umore, come clinicamente indicato.

Durante il trattamento della schizofrenia, dell'episodio di mania e della prevenzione di nuovi episodi di malattia nel disturbo bipolare, in base alla condizione clinica del paziente il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. L'incremento a una dose superiore al dosaggio inizialmente raccomandato è consigliato solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica e deve generalmente attuarsi ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore. Olanzapina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione dei pasti

poiché l'assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si interrompe la somministrazione di olanzapina si deve prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Anziani*

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

#### *Variazioni posologiche legate al sesso del paziente*

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

#### *Fumatori*

Di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio nei 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.

Nelle situazioni in cui risultano necessari incrementi di dosaggio di 2,5 mg, deve essere usato OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH in compresse.

(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 di impiego**

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento della condizione clinica del paziente può richiedere da diversi giorni ad alcune settimane. In questo periodo i pazienti devono essere strettamente controllati.

#### *Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza*

Olanzapina non è 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 di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore tra i pazienti in trattamento con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,5 % vs. 1,5 %). La più alta incidenza di

decessi non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose giornaliera media di 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti ad un aumento di mortalità comprendono l'età superiore ai 65 anni, la disfagia, la sedazione, la malnutrizione e la disidratazione, le malattie polmonari (ad es. polmonite anche ab ingestis) o l'uso concomitante di benzodiazepine. Comunque, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici, sono stati riportati eventi avversi cerebrovascolari (EACV, ad es. ictus, attacco ischemico transitorio (TIA)), alcuni dei quali fatali. Nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV (rispettivamente 1,3 % e 0,4 %). Tutti i pazienti trattati con olanzapina e placebo che hanno presentato EACV avevano fattori di rischio preesistenti. L'età superiore ai 75 anni e la demenza vascolare/mista sono stati identificati come fattori di rischio per la comparsa di EACV in corso di trattamento con olanzapina. L'efficacia di olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

#### *Malattia di Parkinson*

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

#### *Sindrome maligna da Neurolettici (SMN)*

La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al trattamento antipsicotico. Rari casi riferiti come SMN sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina. Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale e instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatinfosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i medicinali antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere interrotti.

#### *Iperglicemia e diabete*

Raramente sono stati riportati iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di un diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati descritti alcuni casi in cui un precedente aumento della massa corporea poteva costituire un fattore predisponente. E' suggerito un monitoraggio clinico appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio la misurazione della glicemia al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, annualmente. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH, devono essere controllati per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito e con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per verificare il peggioramento del controllo glicemico. Il peso deve essere regolarmente monitorato, ad esempio al basale, dopo 4,8 e 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni tre mesi.

#### *Alterazioni dei lipidi*

Durante studi clinici controllati con placebo nei pazienti trattati con olanzapina sono state osservate alterazioni indesiderate dei lipidi (vedere paragrafo 4.8). Le alterazioni dei lipidi devono essere trattate in maniera clinicamente appropriata, particolarmente nei pazienti dislipidemiche e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH, devono essere monitorati regolarmente per i valori lipidici in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni 5 anni.

#### *Attività anticolinergica*

Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica *in vitro*, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

#### *Funzione epatica*

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

#### *Neutropenia*

Si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono medicinali notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata riportata frequentemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.8).

#### *Interruzione del trattamento*

Quando olanzapina è interrotta bruscamente sono stati riportati 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 -  $\geq$  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 ( $\geq$  0,1% e <1%) è stata riportata una associazione temporale del trattamento con olanzapina e il tromboembolismo venoso. Non è stata stabilita una relazione causale tra il verificarsi del tromboembolismo venoso ed il trattamento con olanzapina. Comunque, dal momento che pazienti con schizofrenia si presentano spesso con fattori di rischio acquisiti per il tromboembolismo venoso (VTE), devono essere identificati tutti i fattori di rischio possibili del VTE come ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti e adottate misure preventive.

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

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

#### *Convulsioni*

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

#### *Discinesia tardiva*

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

#### *Ipotensione posturale*

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

#### *Morte cardiaca improvvisa*

Nelle segnalazioni postmarketing, in pazienti trattati con olanzapina è stato riportato l'evento di morte cardiaca improvvisa. In uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, nei pazienti trattati con olanzapina il rischio di morte cardiaca improvvisa presunta è stato circa 2 volte quello riscontrato nei pazienti non in trattamento con antipsicotici. Nello studio, il rischio con olanzapina è stato paragonabile al rischio valutato in un'analisi che raggruppava gli antipsicotici atipici.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti. Studi effettuati su pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, incluso aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumenti dei livelli di prolattina. I risultati nel lungo termine associati con questi eventi non sono stati studiati e restano sconosciuti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### *Lattosio*

Le compresse di OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH 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.

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

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

#### Potenziali interazioni che riguardano olanzapina

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

#### Induzione del CYP1A2

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

#### Inibizione del CYP1A2

E' stato dimostrato che la fluvoxamina, uno specifico inibitore dell'attività del CYP1A2, inibisce significativamente il metabolismo di olanzapina. Dopo somministrazione di fluvoxamina l'incremento medio della  $C_{max}$  di olanzapina è stato del 54% nelle donne non fumatrici e del 77% nei maschi fumatori, mentre l'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato, rispettivamente, del 52 % nelle donne non fumatrici e del 108 % nei maschi fumatori. Nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, così come ciprofloxacina, il trattamento con olanzapina dovrebbe iniziare a dosi più basse. Se si inizia un trattamento con un inibitore del CYP1A2, deve essere valutata una riduzione del dosaggio di olanzapina.

#### Diminuita biodisponibilità

Il carbone attivo riduce la biodisponibilità di olanzapina per via orale del 50-60 % e deve essere preso almeno 2 ore prima o dopo olanzapina.

La fluoxetina (un inibitore del CYP2D6), dosi singole di un antiacido (alluminio, magnesio) o di cimetidina non influenzano significativamente la farmacocinetica di olanzapina.

#### Potenziale capacità di olanzapina di influire su altri medicinali

Olanzapina può opporsi agli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

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

Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.

Il monitoraggio terapeutico dei livelli plasmatici di valproato non ha indicato che sia richiesto un aggiustamento della dose di valproato dopo la contemporanea somministrazione di olanzapina.

#### Attività generale del SNC

Si deve usare cautela nei pazienti che consumano alcool o ricevono medicinali che possono causare depressione del SNC.

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

#### Intervallo QT

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in stato di gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico in caso di gravidanza in atto o

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

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in gravità e durante 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 monitorati attentamente.

#### Allattamento

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza e capogiro, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari, inclusi i veicoli a motore.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Adulti*

Nel corso degli studi clinici le reazioni avverse, associate con l'uso di olanzapina, più frequentemente riportate (osservate in misura  $\geq 1\%$  dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiro, acatisia, parkinsonismo (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento ed edema.

La seguente tabella elenca le reazioni avverse e gli esami di laboratorio osservate a seguito di segnalazioni spontanee e durante gli studi clinici. Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune ( $\geq 10\%$ ), comune ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ), non comune ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), raro ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ), molto raro ( $< 0,01\%$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
	Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazione allergica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Aumento di peso <sup>1</sup>	Aumentati livelli di colesterolo <sup>2,3</sup> , Aumentati livelli di glucosio <sup>4</sup> , Aumentati livelli di trigliceridi <sup>2,5</sup> , Glicosuria, Aumento dell'Appetito		Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4), Ipotermia  <b>Non nota</b>

<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Sonnolenza	Capogiro, Acatisia <sup>6</sup> , Parkinsonismo <sup>6</sup> , Discinesia <sup>6</sup>		Crisi epilettiche in cui nella maggior parte dei casi venivano riportati una storia di crisi epilettiche o la presenza di fattori di rischio per la comparsa di crisi epilettiche, Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4), Distonia (inclusa la crisi oculogira) Discinesia tardiva Sintomi da sospensione <sup>7</sup>
<b>Patologie cardiache</b>			
	Bradicardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)		Tachicardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>			
	Ipotensione ortostatica	Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti la stipsi e la secchezza della bocca		Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>			
	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)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
			Rabdomiolisi
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
		Incontinenza urinaria	Difficoltà ad iniziare la minzione
<b>Patologie della gravidanza, del puerperio e perinatali</b>			
			Sindrome da astinenza



			Neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			
			Priapismo
<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
	Astenia Affaticamento Edema		
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumentati livelli di prolattinemia <sup>8</sup>		Aumento della creatinfosfochinasi Aumento della bilirubina totale	Aumento della fosfatasi alcalina

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

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

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

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

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

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

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

<sup>8</sup>In studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno oltrepassato il limite superiore del range normale in circa il 30% dei pazienti trattati con olanzapina che

presentavano valori normali di prolattina al basale. Nella maggior parte di questi pazienti gli aumenti sono stati generalmente lievi, e sono rimasti 2 volte al di sotto del limite superiore del range normale. 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 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, di glucosio, di colesterolo totale/LDL/HDL o di trigliceridi aumentava col tempo. Nei pazienti adulti che avevano completato 9-12 mesi di terapia, la percentuale di aumento della glicemia media si riduceva dopo circa 6 mesi.

#### *Informazioni aggiuntive su particolari categorie di popolazioni*

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

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

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, la terapia combinata di valproato ed olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1%; gli elevati livelli plasmatici di valproato potrebbero essere un potenziale fattore contribuyente. Olanzapina somministrata con litio o valproato ha dato luogo ad un'aumentata incidenza ( $\geq 10\%$ ) di tremore, secchezza della bocca, aumento dell'appetito ed aumento di peso.

Frequentemente è stato riportato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo iniziale nel 17,4 % dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di malattia è stato associato ad un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo iniziale nel 39,9 % dei pazienti.

#### *Popolazione pediatrica*

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

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

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

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> <i>Molto comune:</i> Aumento di peso <sup>9</sup> , aumentati livelli di trigliceridi <sup>10</sup> , aumento dell'appetito. <i>Comune:</i> Aumentati livelli di colesterolo <sup>11</sup> .
<b>Patologie del sistema nervoso</b> <i>Molto comune:</i> Sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza).
<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>Comune:</i> Secchezza della bocca.
<b>Patologie epatobiliari</b> <i>Molto comune:</i> Aumenti delle aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
<b>Esami diagnostici</b> <i>Molto comune:</i> Riduzione della bilirubina totale, aumento delle GGT, aumenti livelli di prolattinemia <sup>12</sup>

<sup>9</sup>Dopo un trattamento a breve termine (durata media di 22 giorni), un aumento del peso corporeo (kg)  $\geq 7\%$  rispetto al basale è stato molto comune (40,6%), un aumento del peso corporeo  $\geq 15\%$  rispetto al basale è stato comune (7,1%) e un aumento del peso corporeo  $\geq 25\%$  rispetto al basale è stato comune (2,5%). Con un'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane), il peso corporeo rispetto al basale era aumentato di un valore  $\geq 7\%$  nell'89,4% dei pazienti, di un valore  $\geq 15\%$  nel 55,3% dei pazienti e di un valore  $\geq 25\%$  nel 29,1% dei pazienti.

<sup>10</sup>Osservato per valori normali a digiuno al basale ( $< 1,016$  mmol/l) che diventavano elevati 1,467 mmol/l) e variazioni nei livelli dei trigliceridi a digiuno da borderline al basale ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) ad elevati ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup>Variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno dal normale al basale ( $< 4,39$  mmol/l) ad elevati ( $\geq 5,17$  mmol/l) sono stati osservati comunemente. Variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno da borderline al basale ( $\geq 4,39$  mmol/l -  $< 5,17$  mmol/l) ad elevati ( $\geq 5,17$  mmol/l) sono stati molto comuni.

<sup>12</sup> 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 di vario tipo ed una riduzione del livello di coscienza variabile dalla sedazione al coma.

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

### Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina. Non è consigliata l'induzione del vomito. Può essere indicato seguire le procedure standard per il trattamento del sovradosaggio (ad esempio

lavaggio gastrico, somministrazione di carbone attivo). La contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60 %.

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ( $k_i < 100$  nM) per i recettori della serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; della dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>); per quelli adrenergici  $\alpha_1$  ed istaminici H<sub>1</sub>. Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotonergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha mostrato una maggiore affinità *in vitro* e una maggiore attività nei modelli *in vivo* per i recettori serotonergici 5-HT<sub>2</sub> rispetto a quelli dopaminergici D<sub>2</sub>. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (Tomografia ad Emissioni di Positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5HT<sub>2A</sub> superiore a quello dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D<sub>2</sub> di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

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

In pazienti con mania od episodio misto di disturbo bipolare, olanzapina ha dimostrato un'efficacia superiore sia al placebo che al valproato nel ridurre i sintomi della mania per oltre 3 settimane. Olanzapina ha dimostrato anche risultati di efficacia comparabili ad aloperidolo in

termini di rapporto dei pazienti che hanno conseguito una remissione sintomatica della mania e della depressione dopo 6 e 12 settimane. In uno studio di terapia combinata su pazienti trattati con litio o valproato per un minimo di 2 settimane, l'aggiunta di 10 mg di olanzapina (terapia combinata con litio o valproato) è stata superiore nel determinare una riduzione dei sintomi della mania dopo 6 settimane rispetto alla monoterapia con litio o valproato.

In uno studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniaco che avevano conseguito la remissione con olanzapina e che poi erano stati randomizzati ad olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di insorgenza sia di nuovo episodio maniaco che di nuovo episodio depressivo.

In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniaco che avevano conseguito la remissione con una terapia combinata di olanzapina e litio e che erano stati successivamente randomizzati ad olanzapina o litio in monoterapia, olanzapina è risultata statisticamente non inferiore al litio all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari (olanzapina 30,0 %, litio 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

In uno studio di 18 mesi in pazienti con episodio maniaco 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 (di età compresa tra 13 e 17 anni) è limitata ai dati di efficacia a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare tipo I (3 settimane), che hanno coinvolto meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata usata con dosaggio flessibile, partendo con 2,5 mg/die ed aumentando fino a 20 mg/die. Durante il trattamento con olanzapina, gli adolescenti erano aumentati di peso significativamente di più rispetto agli adulti. L'entità delle variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno, colesterolo LDL, trigliceridi e dei livelli di prolattina era stata maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Non ci sono dati sul mantenimento dell'effetto e sono limitati i dati sulla sicurezza nel lungo termine (vedere 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 conseguente 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-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. 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).

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.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 l/ora), similmente 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 risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 l/ora).

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

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

Adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni): il profilo farmacocinetico di olanzapina è simile negli adolescenti e negli adulti. Negli studi clinici, il periodo di esposizione medio di olanzapina è stato approssimativamente del 27% più alto negli adolescenti. Differenze demografiche tra gli adolescenti e gli adulti includono un peso corporeo medio più basso ed un numero inferiore di adolescenti erano fumatori. Tali fattori probabilmente contribuiscono a un più alto periodo di esposizione medio osservato negli adolescenti.

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

#### *Tossicità acuta (per dose singola)*

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

#### *Tossicità per dosi ripetute*

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo

anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si è sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

#### Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare.

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

#### Tossicità sulla riproduzione

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

#### Mutagenesi

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

#### 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**

Gli eccipienti delle compresse sono: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, sodio amido glicolato, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

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

Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

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

Blister in PA-Alu-PVC/Alu contenuti in astucci da 28 compresse.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

BRUNIFARMA RESEARCH S.R.L. – VIA VALDEMONE N. 36 – 90144 PALERMO

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

“OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH 5 mg compresse” 28 compresse AIC n. 040531016

“OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH 10 mg compresse” 28 compresse AIC n. 040531028

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

Determinazione del 20 aprile 2012

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

Determinazione del 20 aprile 2012

Agenzia Italiana del Farmaco



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH** 5 mg compresse orodispersibili

**OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH** 10 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg o 10 mg di olanzapina.

Eccipienti: Ogni compressa orodispersibile da 5 mg o 10 mg contiene aspartame 2,40 mg e 4,80 mg rispettivamente.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### *Adulti*

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

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

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

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

#### 4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

##### *Adulti*

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

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

Prevenzione di nuovi episodi di malattia nel disturbo bipolare: il dosaggio iniziale raccomandato è 10 mg/die. Nei pazienti che stanno ricevendo olanzapina per il trattamento dell'episodio maniaco, continuare la terapia allo stesso dosaggio per la prevenzione di nuovi episodi di malattia. Se si verifica un nuovo episodio depressivo, maniaco, o misto, il trattamento con olanzapina deve essere continuato (ottimizzando la dose in base alle necessità), con una terapia supplementare per trattare i disturbi dell'umore, come clinicamente indicato.

Durante il trattamento della schizofrenia, dell'episodio di mania e della prevenzione di nuovi episodi di malattia nel disturbo bipolare, in base alla condizione clinica del paziente il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. L'incremento a una dose superiore al dosaggio inizialmente raccomandato è consigliato solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica e deve generalmente attuarsi ad intervalli di tempo non inferiori

alle 24 ore. Olanzapina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione dei pasti poiché l'assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si interrompe la somministrazione di olanzapina si deve prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH compressa orodispersibile deve essere posta in bocca, dove si disperderà rapidamente nella saliva così da poter essere deglutita facilmente. La rimozione dalla bocca della compressa orodispersibile integra è difficile. Poiché la compressa orodispersibile è friabile, essa deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, essa può essere dispersa in un bicchiere pieno d'acqua o di altra bevanda adatta (succo d'arancia, succo di mela, latte o caffè) immediatamente prima della sua assunzione.

Olanzapina compressa orodispersibile è bioequivalente ad olanzapina in compresse, con una velocità e grado di assorbimento simili. Essa presenta lo stesso dosaggio e frequenza di somministrazione di olanzapina in compresse.

Olanzapina compressa orodispersibile può essere assunta in alternativa ad olanzapina in compresse.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Anziani*

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

#### *Variazioni posologiche legate al sesso del paziente*

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

#### *Fumatori*

Di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio nei 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.

Nelle situazioni in cui risultano necessari incrementi di dosaggio di 2,5 mg, deve essere usato OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH in compresse.

(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 di impiego**

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento della condizione clinica del paziente può richiedere da diversi giorni ad alcune settimane. In questo periodo i pazienti devono essere strettamente controllati.

##### *Psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza*

Olanzapina non è 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 di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore tra i pazienti in trattamento con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,5 % vs. 1,5 %). La più alta incidenza di decessi non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose giornaliera media di 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti ad un aumento di mortalità comprendono l'età superiore ai 65 anni, la disfagia, la sedazione, la malnutrizione e la disidratazione, le malattie polmonari (ad es. polmonite anche ab ingestis) o l'uso concomitante di benzodiazepine. Comunque, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici, sono stati riportati eventi avversi cerebrovascolari (EACV, ad es. ictus, attacco ischemico transitorio (TIA)), alcuni dei quali fatali. Nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV (rispettivamente 1,3 % e 0,4 %). Tutti i pazienti trattati con olanzapina e placebo che hanno presentato EACV avevano fattori di rischio preesistenti. L'età superiore ai 75 anni e la demenza vascolare/mista sono stati identificati come fattori di rischio per la comparsa di EACV in corso di trattamento con olanzapina. L'efficacia di olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

##### *Malattia di Parkinson*

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

##### *Sindrome maligna da Neurolettici (SMN)*

La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al trattamento antipsicotico. Rari casi riferiti come SMN sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina. Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale e instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatinfosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i medicinali antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere interrotti.

##### *Iperglicemia e diabete*

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

corporea poteva costituire un fattore predisponente. E' suggerito un monitoraggio clinico appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio la misurazione della glicemia al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, annualmente. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH, devono essere controllati per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito e con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per verificare il peggioramento del controllo glicemico. Il peso deve essere regolarmente monitorato, ad esempio al basale, dopo 4,8 e 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni tre mesi.

#### *Alterazioni dei lipidi*

Durante studi clinici controllati con placebo nei pazienti trattati con olanzapina sono state osservate alterazioni indesiderate dei lipidi (vedere paragrafo 4.8). Le alterazioni dei lipidi devono essere trattate in maniera clinicamente appropriata, particolarmente nei pazienti dislipidemici e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compreso OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH, devono essere monitorati regolarmente per i valori lipidici in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad esempio al basale, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento con olanzapina e, successivamente, ogni 5 anni.

#### *Attività anticolinergica*

Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica *in vitro*, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

#### *Funzione epatica*

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

#### *Neutropenia*

Si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti che assumono medicinali notoriamente in grado di causare neutropenia, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. La neutropenia è stata riportata frequentemente quando olanzapina e valproato sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.8).

#### *Interruzione del trattamento*

Quando olanzapina è interrotta bruscamente sono stati riportati 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 -  $\geq 500$  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 ( $\geq 0,1\%$  e  $<1\%$ ) è stata riportata una associazione temporale del trattamento con olanzapina e il tromboembolismo venoso. Non è stata stabilita una relazione causale tra il verificarsi del tromboembolismo venoso ed il trattamento con olanzapina. Comunque, dal momento che pazienti con schizofrenia si presentano spesso con fattori di rischio acquisiti per il tromboembolismo venoso (VTE), devono essere identificati tutti i fattori di rischio possibili del VTE come ad esempio l'immobilizzazione dei pazienti e adottate misure preventive.

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

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

#### *Convulsioni*

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

#### *Discinesia tardiva*

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

#### *Ipotensione posturale*

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

#### *Morte cardiaca improvvisa*

Nelle segnalazioni postmarketing, in pazienti trattati con olanzapina è stato riportato l'evento di morte cardiaca improvvisa. In uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, nei pazienti trattati con olanzapina il rischio di morte cardiaca improvvisa presunta è stato circa 2 volte quello riscontrato nei pazienti non in trattamento con antipsicotici. Nello studio, il rischio con olanzapina è stato paragonabile al rischio valutato in un'analisi che raggruppava gli antipsicotici atipici.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di olanzapina non è indicato nel trattamento di bambini e adolescenti. Studi effettuati su pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni hanno mostrato la comparsa di varie reazioni avverse, incluso aumento di peso, alterazioni dei parametri metabolici ed aumenti dei livelli di prolattina. I risultati nel lungo termine associati con questi eventi non sono stati studiati e restano sconosciuti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### *Fenilalanina*

OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH compressa orodispersibile contiene aspartame, che è una fonte di fenilalanina. Può causare danni alle persone con fenilchetonuria.

#### Mannitolo

OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH compressa orodispersibile contiene mannitolo.

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

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

#### Potenziali interazioni che riguardano olanzapina

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

#### Induzione del CYP1A2

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

#### Inibizione del CYP1A2

E' stato dimostrato che la fluvoxamina, uno specifico inibitore dell'attività del CYP1A2, inibisce significativamente il metabolismo di olanzapina. Dopo somministrazione di fluvoxamina l'incremento medio della  $C_{max}$  di olanzapina è stato del 54% nelle donne non fumatrici e del 77% nei maschi fumatori, mentre l'incremento medio dell'AUC di olanzapina è stato, rispettivamente, del 52 % nelle donne non fumatrici e del 108 % nei maschi fumatori. Nei pazienti che stanno usando fluvoxamina o un qualsiasi altro inibitore del CYP1A2, così come ciprofloxacina, il trattamento con olanzapina dovrebbe iniziare a dosi più basse. Se si inizia un trattamento con un inibitore del CYP1A2, deve essere valutata una riduzione del dosaggio di olanzapina.

#### Diminuita biodisponibilità

Il carbone attivo riduce la biodisponibilità di olanzapina per via orale del 50-60 % e deve essere preso almeno 2 ore prima o dopo olanzapina.

La fluoxetina (un inibitore del CYP2D6), dosi singole di un antiacido (alluminio, magnesio) o di cimetidina non influenzano significativamente la farmacocinetica di olanzapina.

#### Potenziale capacità di olanzapina di influire su altri medicinali

Olanzapina può opporsi agli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

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

Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.

Il monitoraggio terapeutico dei livelli plasmatici di valproato non ha indicato che sia richiesto un aggiustamento della dose di valproato dopo la contemporanea somministrazione di olanzapina.

#### Attività generale del SNC

Si deve usare cautela nei pazienti che consumano alcool o ricevono medicinali che possono causare depressione del SNC.

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

#### Intervallo QT

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa olanzapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in gravità e durante 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 monitorati attentamente.

#### Allattamento

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza e capogiro, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari, inclusi i veicoli a motore.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Adulti

Nel corso degli studi clinici le reazioni avverse, associate con l'uso di olanzapina, più frequentemente riportate (osservate in misura  $\geq 1\%$  dei pazienti) sono state sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), glicosuria, aumento dell'appetito, capogiro, acatisia, parkinsonismo (vedere paragrafo 4.4), discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea, astenia, affaticamento ed edema.

La seguente tabella elenca le reazioni avverse e gli esami di laboratorio osservate a seguito di segnalazioni spontanee e durante gli studi clinici. Per ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. I parametri di frequenza elencati sono definiti nella seguente maniera: molto comune ( $\geq 10\%$ ), comune ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ), non comune ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), raro ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ), molto raro ( $< 0,01\%$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
	Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazione allergica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Aumento di peso <sup>1</sup>	Aumentati livelli di colesterolo <sup>2,3</sup> , Aumentati livelli di glucosio <sup>4</sup> , Aumentati livelli di trigliceridi <sup>2,5</sup> , Glicosuria, Aumento dell'Appetito		Sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, includendo qualche caso fatale (vedere paragrafo 4.4), Ipotermia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Sonnolenza	Capogiro, Acetisia <sup>6</sup> , Parkinsonismo <sup>6</sup> , Discinesia <sup>6</sup>		Crisi epilettiche in cui nella maggior parte dei casi venivano riportati una storia di crisi epilettiche o la presenza di fattori di rischio per la comparsa di crisi epilettiche, Sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.4), Distonia (inclusa la crisi oculogira) Discinesia tardiva Sintomi da sospensione <sup>7</sup>
<b>Patologie cardiache</b>			
		Bradycardia Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4)	Tachycardia/fibrillazione ventricolare, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>			
	Ipotensione ortostatica	Tromboembolismo (comprendente l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
	Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti la stipsi e la secchezza della bocca		Pancreatite



Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>			
	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)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
	Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità Alopecia	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
			Rabdomiolisi
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
		Incontinenza urinaria	Difficoltà ad iniziare la minzione
<b>Patologie della gravidanza, del puerperio e perinatali</b>			
			Sindrome da astinenza Neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			
			Priapismo
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
	Astenia Affaticamento Edema		
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumentati livelli di prolattinemia <sup>8</sup>		Aumento della creatinfosfochinasi Aumento della bilirubina totale	Aumento della fosfatasi alcalina

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

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

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

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

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

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

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

<sup>8</sup>In studi clinici fino a 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di prolattina hanno oltrepassato il limite superiore del range normale in circa il 30% dei pazienti trattati con olanzapina che presentavano valori normali di prolattina al basale. Nella maggior parte di questi pazienti gli aumenti sono stati generalmente lievi, e sono rimasti 2 volte al di sotto del limite superiore del range normale. 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 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, di glucosio, di colesterolo totale/LDL/HDL o di trigliceridi aumentava col tempo. Nei pazienti adulti che avevano completato 9-12 mesi di terapia, la percentuale di aumento della glicemia media si riduceva dopo circa 6 mesi.

#### *Informazioni aggiuntive su particolari categorie di popolazioni*

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

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

In uno studio clinico in pazienti con mania bipolare, la terapia combinata di valproato ed olanzapina ha determinato un'incidenza di neutropenia del 4,1%; gli elevati livelli plasmatici di valproato potrebbero essere un potenziale fattore contribuyente. Olanzapina somministrata con

litio o valproato ha dato luogo ad un'aumentata incidenza ( $\geq 10\%$ ) di tremore, secchezza della bocca, aumento dell'appetito ed aumento di peso.

Frequentemente è stato riportato anche disturbo del linguaggio. Durante il trattamento con olanzapina in associazione a litio o valproato, in caso di trattamento acuto (fino a 6 settimane) si è verificato un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo iniziale nel 17,4 % dei pazienti. Nei pazienti con disturbo bipolare il trattamento a lungo termine con olanzapina (fino a 12 mesi) per la prevenzione di nuovi episodi di malattia è stato associato ad un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo iniziale nel 39,9 % dei pazienti.

#### *Popolazione pediatrica*

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

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

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

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> <i>Molto comune:</i> Aumento di peso <sup>9</sup> , aumentati livelli di trigliceridi <sup>10</sup> , aumento dell'appetito. <i>Comune:</i> Aumentati livelli di colesterolo <sup>11</sup> .
<b>Patologie del sistema nervoso</b> <i>Molto comune:</i> Sedazione (che comprende: ipersonnia, letargia, sonnolenza).
<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>Comune:</i> Secchezza della bocca.
<b>Patologie epatobiliari</b> <i>Molto comune:</i> Aumenti delle aminotransferasi epatiche (ALT/AST; vedere paragrafo 4.4).
<b>Esami diagnostici</b> <i>Molto comune:</i> Riduzione della bilirubina totale, aumento delle GGT, aumenti livelli di prolattinemia <sup>12</sup>

<sup>9</sup>Dopo un trattamento a breve termine (durata media di 22 giorni), un aumento del peso corporeo (kg)  $\geq 7\%$  rispetto al basale è stato molto comune (40,6%), un aumento del peso corporeo  $\geq 15\%$  rispetto al basale è stato comune (7,1%) e un aumento del peso corporeo  $\geq 25\%$  rispetto al basale è stato comune (2,5%). Con un'esposizione a lungo termine (almeno 24 settimane), il peso corporeo rispetto al basale era aumentato di un valore  $\geq 7\%$  nell'89,4% dei pazienti, di un valore  $\geq 15\%$  nel 55,3% dei pazienti e di un valore  $\geq 25\%$  nel 29,1% dei pazienti.

<sup>10</sup>Osservato per valori normali a digiuno al basale ( $< 1,016$  mmol/l) che diventavano elevati 1,467 mmol/l) e variazioni nei livelli dei trigliceridi a digiuno da borderline al basale ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) ad elevati ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup>Variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno dal normale al basale ( $< 4,39$  mmol/l) ad elevati ( $\geq 5,17$  mmol/l) sono stati osservati comunemente. Variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno da borderline al basale ( $\geq 4,39$  mmol/l -  $< 5,17$  mmol/l) ad elevati ( $\geq 5,17$  mmol/l) sono stati molto comuni.

<sup>12</sup> 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 di vario tipo ed una riduzione del livello di coscienza variabile dalla sedazione al coma.

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

### Trattamento del sovradosaggio

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

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ( $k_i < 100$  nM) per i recettori della serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; della dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>); per quelli adrenergici  $\alpha_1$  ed istaminici H<sub>1</sub>. Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha mostrato una maggiore affinità *in vitro* e una maggiore attività nei modelli *in vivo* per i recettori serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> rispetto a quelli dopaminergici D<sub>2</sub>. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (Tomografia ad Emissioni di Positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5HT<sub>2A</sub> superiore a quello dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D<sub>2</sub> di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

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

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

In uno studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniaco che avevano conseguito la remissione con olanzapina e che poi erano stati randomizzati ad olanzapina o placebo, olanzapina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari. Olanzapina ha dimostrato inoltre un vantaggio statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di insorgenza sia di nuovo episodio maniaco che di nuovo episodio depressivo.

In un secondo studio di 12 mesi sulla prevenzione di nuovi episodi di malattia in pazienti con episodio maniaco che avevano conseguito la remissione con una terapia combinata di olanzapina e litio e che erano stati successivamente randomizzati ad olanzapina o litio in monoterapia, olanzapina è risultata statisticamente non inferiore al litio all'endpoint primario utile per la valutazione di nuovi episodi bipolari (olanzapina 30,0 %, litio 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

In uno studio di 18 mesi in pazienti con episodio maniaco 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 (di età compresa tra 13 e 17 anni) è limitata ai dati di efficacia a breve termine nella schizofrenia (6 settimane) e nella mania associata a disturbo bipolare tipo I (3 settimane), che hanno coinvolto meno di 200 adolescenti. Olanzapina è stata usata con dosaggio flessibile, partendo con 2,5 mg/die ed aumentando fino a 20 mg/die. Durante il trattamento con olanzapina, gli adolescenti erano aumentati di peso significativamente di più rispetto agli adulti. L'entità delle variazioni nei livelli di colesterolo totale a digiuno, colesterolo LDL, trigliceridi e dei livelli di prolattina era stata maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Non ci sono dati sul

mantenimento dell'effetto e sono limitati i dati sulla sicurezza nel lungo termine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina compressa orodispersibile è bioequivalente ad olanzapina in compresse, con una velocità e grado di assorbimento simili. Olanzapina compressa orodispersibile può essere assunta in alternativa ad olanzapina in compresse.

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.

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. 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).

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.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 l/ora), similmente 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 risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 l/ora).

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

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

Adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni): il profilo farmacocinetico di olanzapina è simile negli adolescenti e negli adulti. Negli studi clinici, il periodo di esposizione medio di olanzapina è stato approssimativamente del 27% più alto negli adolescenti. Differenze demografiche tra gli adolescenti e gli adulti includono un peso corporeo medio più basso ed un numero inferiore di adolescenti erano fumatori. Tali fattori probabilmente contribuiscono a un più alto periodo di esposizione medio osservato negli adolescenti.

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

#### Tossicità acuta (per dose singola)

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

#### Tossicità per dosi ripetute

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

#### Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare.

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

#### Tossicità sulla riproduzione

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

#### Mutagenesi

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

#### 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**

Gli eccipienti delle compresse orodispersibili sono: mannitolo, crospovidone, aspartame, aroma arancia, silice colloidale anidra, sodio stearil fumarato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

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

Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce e umidità.

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

Blister in PA-Alu-PVC/Alu, contenuti in astucci da 28 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

BRUNIFARMA RESEARCH S.R.L. – VIA VALDEMONE N. 36 – 90144 PALERMO

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

“OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH 5 mg compresse orodispersibili” 28 compresse AIC n. 040531030

“OLANZAPINA BRUNIFARMA RESEARCH 10 mg compresse orodispersibili” 28 compresse AIC n. 040531042

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

Determinazione del 20 aprile 2012

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

Determinazione del 20 aprile 2012