

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OLASTAZEN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

OLASTAZEN 5mg / tab

Κάθε δισκίο OLASTAZEN περιέχει 5mg Olanzapine

Έκδοχο(α): 120.770 mg μονοένυδρη λακτόζη/ tab

OLASTAZEN 10mg / tab

Κάθε δισκίο OLASTAZEN περιέχει 10mg Olanzapine

Έκδοχο(α): 241.54 mg μονοένυδρη λακτόζη/ tab

OLASTAZEN 15mg / tab

Κάθε δισκίο OLASTAZEN περιέχει 15mg Olanzapine

Έκδοχο(α): 362.84 mg μονοένυδρη λακτόζη/ tab

OLASTAZEN 20mg / tab

Κάθε δισκίο OLASTAZEN περιέχει 20mg Olanzapine

Έκδοχο(α): 483.08 mg μονοένυδρη λακτόζη/ tab

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

OLASTAZEN 5mg / tab: λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία όπου αναγράφεται το “5” στη μία πλευρά.

OLASTAZEN 10mg / tab: λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία όπου αναγράφεται το “10” στη μία πλευρά.

OLASTAZEN 15mg / tab: μπλε, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία όπου αναγράφεται το “15” στη μία πλευρά.

OLASTAZEN 20mg / tab: ροζ, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία όπου αναγράφεται το “20” στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας.

Η ολανζαπίνη είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης, κατά την διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας σε ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν αρχικά ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού μανιακού επεισοδίου.

Σε ασθενείς στους οποίους το μανιακό επεισόδιο ανταποκρίθηκε στη χορήγηση ολανζαπίνης, η ολανζαπίνη ενδείκνυται για την πρόληψη των υποτροπών σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Σχιζοφρένεια: Η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης της ολανζαπίνης είναι 10 mg/ημερησίως.

Μανιακό επεισόδιο: Η δοσολογία έναρξης είναι 15 mg χορηγούμενη εφάπαξ ημερησίως σε μονοθεραπεία ή 10 mg ημερησίως σε συνδυασμένη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1)

Πρόληψη υποτροπών στη διπολική διαταραχή: Η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης είναι 10 mg/ημερησίως. Για ασθενείς που λαμβάνουν ολανζαπίνη για τη θεραπεία μανιακού επεισοδίου, να συνεχίζεται η θεραπεία για την πρόληψη υποτροπών στην ίδια δοσολογία. Εάν ένα νέο μανιακό, μικτό, ή καταθλιπτικό επεισόδιο εμφανιστεί, η θεραπεία με ολανζαπίνη θα πρέπει να συνεχιστεί (με αναπροσαρμογή/βελτιστοποίηση της δοσολογίας, εάν κριθεί αναγκαίο), με συμπληρωματική αγωγή για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της διάθεσης, όταν ενδείκνυται κλινικά.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας της σχιζοφρένειας και του μανιακού επεισοδίου και της πρόληψης των υποτροπών της διπολικής διαταραχής, η ημερήσια δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, στο εύρος των 5-20 mg/ημερησίως. Αύξηση της δόσης σε ανώτερη από την συνιστώμενη αρχική δοσολογία, συνιστάται να γίνεται μόνο μετά από κατάλληλη κλινική επανεκτίμηση και γενικά θα πρέπει να πραγματοποιείται σε διαστήματα μεγαλύτερα των 24 ωρών. Η ολανζαπίνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί ανεξαρτήτως γευμάτων καθώς η απορρόφηση της δεν επηρεάζεται από τη ταυτόχρονη λήψη τροφής. Σταδιακή μείωση της δόσης συνιστάται, πριν τη διακοπή της αγωγής με ολανζαπίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χορήγηση της ολανζαπίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών εξαιτίας της έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2). Μεγαλύτερες αυξήσεις βάρους, λιπιδίων και μεταβολές των επιπέδων της προλακτίνης, έχουν εμφανιστεί σε μικρής διάρκειας μελέτες σε έφηβους ασθενείς σε σχέση με μελέτες σε ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2)

Ηλικιωμένοι

Μια μειωμένη αρχική δόση (5 mg/ημερησίως), αν και δεν αποτελεί την συνήθη συνιστώμενη τακτική, μπορεί να χορηγηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς, 65 ετών και άνω, όπου οι κλινικές παράμετροι το απαιτούν (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

Μια μικρότερη αρχική δόση (5 mg), πρέπει να χορηγηθεί στους ασθενείς αυτούς. Σε περιπτώσεις μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας (κίρρωση, κατηγορίας Α ή Β στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh), η αρχική δόση θα πρέπει να είναι 5 mg και να αυξάνεται με προσοχή.

Φύλο

Η δόση έναρξης και το εύρος της δόσης δεν απαιτείται συνήθως να τροποποιούνται για γυναίκες ασθενείς σε σχέση με άνδρες ασθενείς

Καπνιστές

Η δόση έναρξης και το εύρος της δόσης δεν απαιτείται, συνήθως, να τροποποιούνται σε μη καπνιστές σε σχέση με καπνιστές.

Σε περίπτωση, όπου συνυπάρχουν περισσότεροι από έναν παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν και να επιβραδύνουν το μεταβολισμό (θήλυ φύλο, ηλικιωμένος ασθενής, μη καπνιστής), θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της δόσης. Η σταδιακή αύξηση της δόσης, όταν ενδείκνυται, πρέπει να είναι συντηρητική, στους ασθενείς αυτούς.

(Βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του φαρμάκου. Ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη διάρκεια της αντιψυχωτικής αγωγής, η κλινική βελτίωση των ασθενών θα παρατηρηθεί μετά από την πάροδο μερικών ημερών έως και μερικών εβδομάδων. Οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής.

Ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς

Η ολανζαπίνη δεν αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία ασθενών με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς και δεν συνιστάται η χρήση της, ειδικά σε αυτή την ομάδα ασθενών λόγω της αυξημένης θνησιμότητας και του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές δοκιμές (διάρκειας 6-12 εβδομάδων), σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέσης ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της επίπτωσης θανάτου στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη συγκριτικά με εκείνη για τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo) (3,5 % έναντι 1,5% αντιστοίχως). Η υψηλότερη επίπτωση θανάτου δεν σχετιζόταν με τη δόση της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση 4,4 mg) ή τη διάρκεια της αγωγής. Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να προδιαθέτουν τον πληθυσμό αυτό των ασθενών σε αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν: ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, πλημμελής θρέψη και αφυδάτωση, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία από ή χωρίς εισρόφιση) ή συγχωρήγηση βενζοδιαζεπινών. Ωστόσο, η επίπτωση θανάτου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς σε θεραπεία με ολανζαπίνη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Στις ίδιες κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες (CVAE π.χ., εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), περιλαμβανομένων εκείνων με θανατηφόρα έκβαση. Παρατηρήθηκε μία τριπλάσια αύξηση σε CVAE σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (1,3 % έναντι 0,4 % αντιστοίχως). Όλοι οι ασθενείς σε θεραπεία με ολανζαπίνη και εικονικό φάρμακο (placebo) που εμφάνισαν CVAE, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Ηλικία > 75 ετών και αγγειακού/μικτού τύπου άνοια διαπιστώθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη CVAE που σχετίζεται με την αγωγή με ολανζαπίνη. Η αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης δεν έχει διαπιστωθεί στις δοκιμές αυτές.

Νόσος του Parkinson

Η χορήγηση της ολανζαπίνης για τη θεραπεία ψύχωσης που σχετίζεται με αγωνιστή ντοπαμίνης σε ασθενείς με νόσο Parkinson δε συστήνεται. Σε κλινικές δοκιμές, επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων και των ψευδαισθήσεων αναφέρθηκε πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.8), και η ολανζαπίνη δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο (placebo) στη θεραπεία των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Στις δοκιμές αυτές, οι ασθενείς απαιτείτο αρχικά να είναι σταθεροποιημένοι στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των αντι-Παρκινσονικών φαρμακευτικών προϊόντων (αγωνιστής ντοπαμίνης) και να παραμένουν στα ίδια αντι-Παρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογίες, καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η αρχική δόση της ολανζαπίνης ήταν 2,5 mg/ημερησίως και τιτλοποιήθηκε σε μέγιστη δόση 15 mg/ημερησίως, ανάλογα με την κρίση του ερευνητή.

Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS)

Το NMS είναι μία δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, η οποία σχετίζεται με την αντιψυχωτική αγωγή. Σπάνιες περιπτώσεις χαρακτηρισεθίσεως σαν NMS έχουν, επίσης, σχετισθεί με την ολανζαπίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του NMS περιλαμβάνουν: υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, μεταβολή στη νοητική κατάσταση και σημεία αστάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα σημεία πιθανώς περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS ή ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς άλλες επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις του NMS, η χορήγηση όλων των αντιψυχωτικών φαρμάκων, περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να διακόπτεται.

Υπεργλυκαιμία και διαβήτης

Υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση διαβήτη, η οποία περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κώμα, έχει σπάνια αναφερθεί, περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια προϋπάρχουσα αύξηση του σωματικού βάρους έχει αναφερθεί, η οποία ίσως είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται κατάλληλος κλινικός έλεγχος, σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωτικές κατευθυντήριες οδηγίες, π.χ. μέτρηση της γλυκόζης του αίματος πριν την έναρξη της θεραπείας, 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ολανζαπίνη και εν συνεχεία, ετησίως. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιουδήποτε αντιψυχωτικούς παράγοντες, περιλαμβανομένου του OLASTAZEN, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνοι με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης. Το σωματικό βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά, π.χ πριν την έναρξη της θεραπείας, 4, 8 και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ολανζαπίνη και εν συνεχεία, κάθε τρίμηνο.

Λιπιδικές μεταβολές

Ανεπιθύμητες μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ολανζαπίνη σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται καταλλήλως κλινικά, ιδιαίτερα σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών των λιπιδίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιουδήποτε αντιψυχωτικούς παράγοντες, περιλαμβανομένου του OLASTAZEN, θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε έλεγχο των λιπιδίων του ορού σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωτικές κατευθυντήριες οδηγίες, π.χ πριν την έναρξη της θεραπείας, 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ολανζαπίνη και εν συνεχεία, κάθε 5 χρόνια.

Αντιχολινεργική δραστηριότητα

Ενώ η ολανζαπίνη έδειξε αντιχολινεργική δραστηριότητα in vitro, η εμπειρία κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών αποκάλυψε χαμηλή επίπτωση ανάλογων συμβαμάτων. Εντούτοις, επειδή η κλινική εμπειρία με την ολανζαπίνη σε ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα είναι περιορισμένη, συστήνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερτροφία προστάτη, ή παραλυτικό ειλέο και ανάλογες καταστάσεις.

Ηπατική λειτουργία

Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, ALT, AST έχουν συχνά παρατηρηθεί, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Προσοχή και συνεχής παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT και/ή AST, σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καταστάσεις που σχετίζονται με περιορισμό της ηπατικής λειτουργικής επάρκειας και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με δυνητικά ηπατοτοξικά φάρμακα. Σε περιπτώσεις όπου έχει διαγνωσθεί ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης), η θεραπεία με ολανζαπίνη, θα πρέπει να διακόπτεται.

Ουδετεροπενία

Προσοχή θα πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων και/ή ουδετερόφιλων από οποιαδήποτε αιτία, σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ουδετεροπενία, σε ασθενείς με ιστορικό φαρμακογενούς καταστολής/ τοξικότητας του μυελού των οστών, σε ασθενείς με καταστολή του μυελού των οστών από συνυπάρχον νόσημα, ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία και σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικές καταστάσεις ή με μυελοϋπερπλαστική νόσο. Ουδετεροπενία έχει συχνά αναφερθεί κατά τη συγχορήγηση της ολανζαπίνης με βαλπροϊκό (βλέπε παράγραφο 4.8).

Διακοπή της θεραπείας

Οξέα συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία, ή έμετος έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια (< 0,01 %) όταν η ολανζαπίνη διακόπτεται αιφνίδια.

QT διάστημα

Σε κλινικές δοκιμές, κλινικά σημαντικές παρατάσεις στα διαστήματα του διορθωμένου QT (QTc) (διόρθωση του διαστήματος QT κατά Fridericia [QTcF] ≥ 500 milliseconds [msec] οποτεδήποτε μετά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με αρχική εκτίμηση QTcF < 500 msec) ήταν όχι συχνές (0,1 % έως 1 %) σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη, χωρίς σημαντικές διαφορές στα σχετιζόμενα καρδιακά συμβάματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo). Εντούτοις, όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, προσοχή απαιτείται όταν η ολανζαπίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.

Θρομβοεμβολή

Χρονική συσχέτιση της αγωγής με ολανζαπίνη και φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχει αναφερθεί όχι συχνά ($\geq 0,1$ % και < 1 %). Δεν έχει θεμελιωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής και της αγωγής με ολανζαπίνη. Εντούτοις, αφού οι ασθενείς με σχιζοφρένεια, συχνά εμφανίζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης VTE, όπως η ακινητοποίηση των ασθενών, θα πρέπει να προσδιορίζονται και να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα.

Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ

Με δεδομένες τις κύριες επιδράσεις της ολανζαπίνης στο ΚΝΣ, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη συγχωρήγηση της με άλλα φάρμακα που δρουν επίσης στο ΚΝΣ καθώς και με το αλκοόλ. Επειδή η ολανζαπίνη εμφανίζει in vitro δράση ανταγωνιστή της ντοπαμίνης, ενδέχεται να ανταγωνισθεί τις επιδράσεις των άμεσων και έμμεσων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

Επιληπτικές κρίσεις

Η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς με παράγοντες οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν μείωση της επιληπτικής ουδού. Οι επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών, ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί.

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Σε αναφορές για την ολανζαπίνη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περιπτώσεις αιφνίδιου καρδιακού θανάτου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ολανζαπίνη. Σε μία αναδρομική μέλετη παρατήρησης της ομάδας των ατύπων αντιψυχωτικών, ο πιθανός κίνδυνος του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη, ήταν περίπου διπλάσιος του κινδύνου σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή με αντιψυχωτικά. Στη μελέτη, ο κίνδυνος από την αγωγή με ολανζαπίνη ήταν συγκρίσιμος με τον κίνδυνο από την αγωγή με άτυπα αντιψυχωτικά που περιλαμβάνονταν στη συγκεντρωτική ανάλυση.

Όψιμη Δυσκινησία

Σε συγκριτικές μελέτες, ετήσιας ή μικρότερης διάρκειας, η ολανζαπίνη σχετιζόταν με στατιστικά σημαντική χαμηλότερη επίπτωση φαρμακοεπαγόμενης δυσκινησίας. Εν τούτοις, ο κίνδυνος για όψιμηδυσκινησία αυξάνεται με την μακροχρόνια έκθεση και επομένως εάν σημεία ή συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας εμφανισθούν σε ασθενή υπό αγωγή με ολανζαπίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της χορήγησης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να επιδεινωθούν ή να εμφανισθούν μετά από διακοπή της θεραπείας.

Ορθοστατική υπόταση

Ορθοστατική υπόταση παρατηρήθηκε όχι συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, συνιστάται η αρτηριακή πίεση να μετράται περιοδικά σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για χρήση στην αγωγή παιδιών και εφήβων. Μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών παρουσίασαν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν αύξηση

σωματικού βάρους, μεταβολές στις μεταβολικές παραμέτρους και αυξήσεις των επιπέδων προλακτίνης. Μακράς διάρκειας αποτελέσματα που σχετίζονται με αυτά τα συμβάματα δεν έχουν μελετηθεί και παραμένουν άγνωστα (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Λακτόζη

Τα δισκία ZYPREXA περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως η δυσανεξία της γαλακτόζης, η ανεπάρκεια της λακτάσης ή η δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη: Επειδή η ολανζαπίνη μεταβολίζεται μέσω του CYP1A2, οι φαρμακευτικές ουσίες που προκαλούν ενίσχυση ή αναστολή ειδικά του ισοενζύμου αυτού, ενδέχεται να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης.

Επαγωγή του CYP1A2

Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να ενισχυθεί από το κάπνισμα και από την καρβαμαζεπίνη με αποτέλεσμα να προκληθεί μείωση των συγκεντρώσεων της ολανζαπίνης. Έχει αναφερθεί μόνο μικρή έως μέτρια αύξηση της κάθαρσης της ολανζαπίνης. Οι κλινικές επιπτώσεις αναμένεται να είναι περιορισμένες αλλά συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των ασθενών και μία αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης μπορεί να γίνει εάν κριθεί απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αναστολή του CYP1A2:

Η φλουβοξαμίνη, ένας ειδικός αναστολέας του CYP1A2, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει σημαντικά τον μεταβολισμό της ολανζαπίνης. Η μέση αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) της ολανζαπίνης, μετά τη χορήγηση της φλουβοξαμίνης, ήταν 54% σε γυναίκες μη-καπνίζουσες και 77% σε άνδρες καπνίζοντες ασθενείς. Η μέση αύξηση της AUC της ολανζαπίνης ήταν 52% και 108%, αντίστοιχα. Η χορήγηση μικρότερης δοσολογίας έναρξης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φλουβοξαμίνη ή άλλο γνωστό αναστολέα του CYP1A2, όπως η σιπροφλοξασίνη. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας με έναν από τους αναστολείς του CYP1A2, το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας της ολανζαπίνης θα πρέπει να εξετάζεται.

Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας:

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα της ολανζαπίνης, χορηγούμενης από του στόματος, σε ποσοστό 50-60% για αυτό και ο ενεργός άνθρακας θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά τη χορήγηση της ολανζαπίνης.

Η φλουοξετίνη (ένας αναστολέας του CYP2D6), μεμονωμένες δόσεις αντιόξινων (αργιλίου, μαγνησίου) ή σιμετιδίνης, δεν έχουν αναφερθεί να επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης.

Δυνητικές επιδράσεις της ολανζαπίνης στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων:

Η ολανζαπίνη ενδέχεται να ανταγωνισθεί τις επιδράσεις των άμεσων ή έμμεσων αγωνιστών ντοπαμίνης.

Η ολανζαπίνη δεν προκαλεί αναστολή των κυριότερων ισοενζύμων του κυτοχρώματος CYP450 *in vitro* (π.χ. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα των μελετών *in vivo* όπου δεν παρατηρήθηκε αναστολή του μεταβολισμού των ακόλουθων φαρμακευτικών ουσιών: των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (μεταβολιζομένων κύρια μέσω CYP2D6), της βαρφαρίνης (CYP2C9), της θεοφυλλίνης (CYP1A2) ή της διαζεπάμης (CYP3A4 και CYP2C19).

Δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις, κατά τη συγχορήγηση της ολανζαπίνης με λίθιο ή βιπεριδίνη.

Κατά την παρακολούθηση των επιπέδων πλάσματος του βαλπροϊκού δεν παρουσιάστηκε ανάγκη προσαρμογής της δόσης του βαλπροϊκού, μετά την έναρξη της συγχορήγησης της ολανζαπίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες επί εγκύων γυναικών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν το γιατρό τους, σε περίπτωση που μείνουν ή προτίθενται να μείνουν έγκυες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη. Ωστόσο, επειδή η εμπειρία στον άνθρωπο είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται στην εγκυμοσύνη μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωτικά (περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορούν να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρταση, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή στη σίτιση. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Γαλουχία

Σε μια μελέτη σε υγιείς θηλάζουσες γυναίκες, παρατηρήθηκε απέκκριση της ολανζαπίνης στο μητρικό γάλα. Η μέση έκθεση του νεογνού (mg/kg) στη σταθερή κατάσταση, υπολογίστηκε ότι αντιστοιχεί στο 1,8% της αντίστοιχης δόσης της ολανζαπίνης στη μητέρα (mg/kg). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται, ότι δεν συνιστάται να θηλάζουν

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επειδή η ολανζαπίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους κατά το χειρισμό μηχανημάτων, συμπεριλαμβανομένων των οχημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενήλικες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες (παρατηρήθηκαν σε $\geq 1\%$ των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, ήταν υπνηλία, αύξηση σωματικού βάρους, ηωσινοφιλία, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, χοληστερόλης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων (βλέπε παράγραφο 4.4), γλυκοζουρία, αυξημένη όρεξη, ζάλη, ακαθυσία, παρκινσονισμός (βλέπε παράγραφο 4.4), δυσκινησία, ορθοστατική υπόταση, αντιχολινεργικές επιδράσεις, παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (βλέπε παράγραφο 4.4), εξάνθημα, εξασθένιση, κόπωση και οίδημα.

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα εργαστηριακά ευρήματα που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια κλινικών δοκιμών και αυθόρμητων αναφορών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$), όχι συχνές ($\geq 0,1\%$ και $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Μη Γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
	Ηωσινοφιλία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία	Αλλεργική αντίδραση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Αύξηση βάρους ¹	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ^{2,3} Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ⁴ Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ^{2,5} Γλυκοζουρία Αύξηση της όρεξης		Εμφάνιση ή επιδείνωση διαβήτη που περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κώμα περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιστατικών (βλέπε παράγραφο 4.4) Υποθερμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Υπνηλία	Ζάλη Ακαθυσία ⁶ Παρκινσονισμός ⁶ Δυσκινησία ⁶		Επιληπτικές κρίσεις όπου στις περισσότερες περιπτώσεις είχαν αναφερθεί ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις. Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS) (βλέπε παράγραφο 4.4) Δυστονία (περιλαμβανομένης της περιστροφής των οφθαλμικών βολβών) Όψιμη δυσκινησία Συμπτώματα απόσυρσης ⁷
Καρδιακές διαταραχές			
		Βραδυκαρδία Παράταση του διαστήματος QTc (βλέπε παράγραφο 4.4)	Κοιλιακή ταχυκαρδία/ μαρμαρυγή, αιφνίδιος θάνατος (βλέπε παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές			
	Ορθοστατική υπόταση	Θρομβοεμβολή (περιλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της θρόμβωσης των εν των βάθει φλεβών) (βλέπε παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
	Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων δυσκοιλιότητα και ξηροστομία.		Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
	Παροδικές, ασυμπτωματικές		Ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης

	αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT, AST), ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)		της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης),
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
	Εξάνθημα	Αντίδραση από Φωτοευαισθησία Αλωπεκία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
			Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
		Ακράτεια ούρων	Δυσκολία στην ούρηση
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			
			Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλέπε παράγραφο 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
			Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
	Εξασθένιση Κόπωση Οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις			
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος ⁸		Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης Αυξημένη ολική χολερυθρίνη	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

¹ Κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις κατηγορίες με αρχική εκτίμηση Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Μετά τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία (μέση διάρκεια 47 ημέρες), η αύξηση βάρους $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος ήταν πολύ συχνή (22,2 %), $\geq 15\%$ ήταν συχνή (4,2 %) και $\geq 25\%$ ήταν όχι συχνή (0,8 %). Πολύ συχνή ήταν η αύξηση βάρους $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ και $\geq 25\%$ από το αρχικό βάρος σώματος σε ασθενείς με μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες) (64, 4 %, 31,7 % και 12,3 % αντίστοιχα).

² Οι μέσες αυξήσεις στις τιμές νηστείας των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις λιπιδαιμικής απορρύθμισης στην αρχική εκτίμηση.

³ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 5,17$ mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 6,2$ mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης νηστείας από οριακά κατά την αρχική εκτίμηση ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 5,56$ mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 7 mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στη γλυκόζη νηστείας από οριακά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) σε υψηλά (≥ 7 mmol/l).

⁵ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 1,69$ mmol/l) τα οποία

αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 2,26$ mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστείας από οριακά στην αρχική εκτίμηση ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 2,26$ mmol/l).

⁶ Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση Παρκινσονισμού και δυστονίας σε ασθενείς υπό ολανζαπίνη ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την αντίστοιχη του εικονικού φαρμάκου (placebo). Οι λαμβάνοντες ολανζαπίνη ασθενείς είχαν μία χαμηλότερη επίπτωση Παρκινσονισμού, ακαθυσίας και δυστονίας συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν τιτλοποιούμενες δόσεις αλοπεριδόλης. Λόγω έλλειψης λεπτομερούς πληροφόρησης για το προϋπάρχον εξατομικευμένο ιστορικό οξέων και όψιμων εξωπυραμιδικών κινητικών διαταραχών, δεν είναι δυνατόν επί του παρόντος να αποδειχθεί ότι η ολανζαπίνη προκαλεί λιγότερη όψιμη δυσκινησία και/ή άλλα όψιμα εξωπυραμιδικά τύπου σύνδρομα.

⁷ Οξέα συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία και έμετος έχουν αναφερθεί, όταν η ολανζαπίνη διακόπτεται αιφνίδια.

⁸ Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως και 12 εβδομάδων, οι συγκεντρώσεις των επιπέδων προλακτίνης του πλάσματος είχαν υπερβεί το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους περίπου στο 30 % των ασθενών υπό αγωγή με ολανζαπίνη, με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης στην αρχική εκτίμηση. Στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών, οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες και παρέμειναν χαμηλότερες από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους. Γενικά σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη οι δυνητικά συσχετιζόμενες με την αγωγή κλινικές εκδηλώσεις, που αφορούσαν τους μαστούς και την εμμηνορρυσία (π.χ. αμηνόρροια, διόγκωση των μαστών, γαλακτόρροια σε γυναίκες και γυναιοκομαστία/ διόγκωση των μαστών στους άνδρες) δεν ήταν συχνές. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν τη σεξουαλική λειτουργία (π.χ. στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες και μειωμένη γενετήσια ορμή και στα δύο φύλα) και που δυνητικά συσχετίζονται με την αγωγή, παρατηρήθηκαν συχνά.

Μακράς-διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδων)

Η αναλογία των ασθενών που είχαν σοβαρές και κλινικά σημαντικές αλλαγές όσον αφορά την αύξηση σωματικού βάρους, τη γλυκόζη, την ολική LDL/HDL χοληστερόλη ή τα τριγλυκερίδια, αυξήθηκε με τη πάροδο του χρόνου. Σε ενήλικες ασθενείς που συμπλήρωσαν 9-12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός αύξησης της μέσης τιμής της γλυκόζης του αίματος επιβραδύνθηκε μετά από περίπου 6 μήνες.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε κλινικές δοκιμές με ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπεία με ολανζαπίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση θανάτου και αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης σε αυτή την κατηγορία ασθενών, ήταν το μη φυσιολογικό βάδισμα και οι πτώσεις. Πνευμονία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, λήθαργος, ερύθημα, οπτικές ψευδαισθήσεις και ακράτεια ούρων παρατηρήθηκαν συχνά.

Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με φαρμακο-επαγόμενη (αγωνιστή ντοπαμίνη) ψύχωση στο πλαίσιο νόσου Parkinson, επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων και των ψευδαισθήσεων αναφέρθηκε πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo).

Σε μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς με διπολική μανία, η συγχορήγηση βαλπροϊκού με ολανζαπίνη, είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ουδετεροπενίας σε ποσοστό 4,1%. Τα υψηλά επίπεδα πλάσματος του βαλπροϊκού ενδέχεται να είναι ένας πιθανός συνεισφέρων παράγοντας. Η συγχορήγηση της ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά (≥ 10 %) τρόμου, ξηροστομίας, αυξημένης όρεξης και αύξησης σωματικού βάρους. Διαταραχή του λόγου, επίσης, αναφέρθηκε συχνά. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό νάτριο/βαλπροϊκό οξύ, μία αύξηση ≥ 7 % του βάρους σώματος από την αρχική εκτίμηση, παρατηρήθηκε στο 17,4 % των ασθενών, κατά τη διάρκεια της αγωγής οξείας φάσεως (έως 6 εβδομάδες). Η μακροχρόνια θεραπεία με ολανζαπίνη (έως και 12 μήνες) για την πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με διπολική διαταραχή έχει συσχετισθεί με αύξηση ≥ 7 % από το αρχικό βάρος σώματος, στο 39,9 % των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χορήγηση της ολανζαπίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Παρόλο που δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές σχεδιασμένες για να συγκρίνουν τους εφήβους με τους ενήλικες, τα δεδομένα από μελέτες σε εφήβους συγκρίθηκαν με τα δεδομένα από τις δοκιμές σε ενήλικες.

Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) συγκριτικά με ενήλικες ασθενείς ή μόνο τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμων κλινικών δοκιμών με εφήβους ασθενείς. Κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ($\geq 7\%$) παρατηρήθηκε πιο συχνά στην ομάδα των εφήβων ασθενών σε σύγκριση με τους ενήλικες με συγκρίσιμη έκθεση στο φάρμακο. Το ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους και η αναλογία των εφήβων ασθενών που παρουσίασαν κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερα σε αυτούς υπό μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες) από ότι υπό τη βραχείας διάρκειας έκθεση.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Πολύ συχνές:</i> Άνιση σωματικού βάρους ⁹ , αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ¹⁰ , αύξηση της όρεξης. <i>Συχνές:</i> Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ¹¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Πολύ συχνές:</i> Καταστολή (περιλαμβάνει: υπερυπνία, λήθαργο, υπνηλία).
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος <i>Συχνές:</i> Ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT/AST; βλέπε παράγραφο 4.4).
Παρακλινικές εξετάσεις <i>Πολύ συχνές:</i> Μειωμένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη GGT, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος ¹² .

⁹ Μετά τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία (μέση διάρκεια 22 ημέρες), πολύ συχνή ήταν η αύξηση σωματικού βάρους $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος (κιλά) (40,6%), συχνή ήταν η αύξηση βάρους $\geq 15\%$ από το αρχικό βάρος σώματος (7,1%) και $\geq 25\%$ ήταν συχνή (2,5%). Με μακράς διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες), 89,4% παρουσίασαν αύξηση βάρους $\geq 7\%$, 55,3% παρουσίασαν αύξηση βάρους $\geq 15\%$ και 29,1% παρουσίασαν αύξηση βάρους $\geq 25\%$ από το αρχικό βάρος σώματος.

¹⁰ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 1,016$ mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 1,467$ mmol/l) και μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστείας από οριακά στην αρχική εκτίμηση ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹¹ Παρατηρήθηκαν συχνά μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από φυσιολογικά επίπεδα στην αρχική εκτίμηση ($< 4,39$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 5,17$ mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από οριακά επίπεδα στην αρχική εκτίμηση ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹² Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος παρατηρήθηκαν σε 47,4% των εφήβων ασθενών.

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Πολύ συχνά συμπτώματα της υπερδοσολογίας (με ποσοστό εμφάνισης $> 10\%$) περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, διέγερση/επιθετικότητα, δυσαρθρία, ποικίλα εξωπυραμидικά συμπτώματα και μειωμένο επίπεδο συνείδησης, το οποίο κυμαίνεται από καταστολή έως κώμα.

Άλλα κλινικά σημαντικά συμβάματα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν παραλήρημα, επιληπτικές

κρίσεις, κώμα, πιθανό νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, αναπνευστική καταστολή, εισρόφηση, υπέρταση ή υπόταση, καρδιακές αρρυθμίες (ποσοστό εμφάνισης < 2 % των περιπτώσεων υπερδοσολογίας) και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί με οξείες υπερδοσολογίες τόσο χαμηλές όσο τα 450 mg, αλλά και επιβίωση έχει επίσης αναφερθεί μετά από οξεία υπερδοσολογία με περίπου 2 g από του στόματος ολανζαπίνη.

Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την ολανζαπίνη. Πρόκληση εμέτου δεν προτείνεται. Η χρήση των καθιερωμένων διαδικασιών αντιμετώπισης της υπερδοσολόγησης (π.χ. πλύση στομάχου, χορήγηση ενεργού άνθρακα) μπορεί να εφαρμοσθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση ενεργού άνθρακα έδειξε ότι μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης σε ποσοστό 50-60%.

Η συμπτωματική αντιμετώπιση και ο έλεγχος των λειτουργιών των ζωτικών οργάνων μπορούν να εφαρμόζονται ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, περιλαμβανομένης της αντιμετώπισης της υπότασης, της κυκλοφοριακής κατέρρευσης και της υποστήριξης των αναπνευστικών λειτουργιών. Μη χρησιμοποιείτε επινεφρίνη, ντοπαμίνη ή άλλες συμπαθητικομιμητικές ουσίες με β-αγωνιστική δραστηριότητα, επειδή η διέγερση των β-υποδοχέων ενδέχεται να επιδεινώσει την υπόταση. Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τον έλεγχο πιθανών αρρυθμιών. Στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση είναι απαραίτητη μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει πλήρως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θειαζεπίνες, κωδικός ATC N05A H03.

Η ολανζαπίνη είναι ένας αντιψυχωτικός, αντιμανιακός και σταθεροποιητικός της διάθεσης παράγοντας, ο οποίος εκδηλώνει ένα ευρύ φαρμακολογικό προφίλ επιδράσεων σε ένα αριθμό συστημάτων υποδοχέων.

Στις προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη έδειξε χημική συγγένεια ($K_i < 100$ nM) για ευρύ φάσμα υποδοχέων όπως οι υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, οι υποδοχείς της ντοπαμίνης D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, οι χολινεργικοί μускаρινικοί υποδοχείς M₁-M₅, οι αδρενεργικοί υποδοχείς α₁ και οι υποδοχείς της ισταμίνης H₁. Οι μελέτες συμπεριφοράς σε ζώα με την ολανζαπίνη έδειξαν 5-HT, ντοπαμινικό και χολινεργικό ανταγωνισμό, συμβατό με το προφίλ σύνδεσης υποδοχέων του φαρμάκου. Η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερη *in vitro* συγγένεια για τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT₂ παρά για τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D₂ και μεγαλύτερη 5-HT₂ παρά D₂ δραστηριότητα σε *in vivo* μοντέλα (πρότυπα). Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ολανζαπίνη εκλεκτικά μείωσε το ρυθμό πυροδότησης των μεσομεταιχμιακών (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ έχει μικρή επίδραση στη ραβδωτή οδό (A9) η οποία εμπλέκεται στην κινητική λειτουργία. Η ολανζαπίνη μείωσε μια εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, δοκιμασία ενδεικτική αντιψυχωτικής δραστηριότητας, σε δόσεις μικρότερες από αυτές που προκαλούν καταληψία, μια δράση ενδεικτική κινητικών παρενεργειών. Αντίθετα προς άλλους αντιψυχωτικούς παράγοντες, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μια “αγχολυτική” δοκιμασία.

Σε μελέτη Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) μιας εφ’άπαξ δόσης (10 mg) σε υγιείς εθελοντές, η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης με τους 5-HT_{2A} υποδοχείς από ότι με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D₂. Επιπλέον, μελέτη σχιζοφρενικών ασθενών με χρήση SPECT αποκάλυψε ότι οι ανταποκρινόμενοι στην ολανζαπίνη ασθενείς είχαν μικρότερη D₂ σύνδεση σε νευρώνες του ραβδωτού σώματος παρά οι ανταποκρινόμενοι σε τυπικά αντιψυχωτικά - και ρισπεριδόνη - ασθενείς και συγκρίσιμη με αυτή των ανταποκρινόμενων σε κλοζαπίνη ασθενών.

Σε δύο από τις δύο με εικονικό φάρμακο και στις δύο από τις τρεις συγκριτικές ελεγχόμενες δοκιμές με περισσότερους των 2.900 σχιζοφρενικών ασθενών οι οποίοι εμφάνιζαν θετικού και αρνητικού τύπου συμπτώματα, η ολανζαπίνη συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις

στα αρνητικά όπως επίσης και στα θετικά συμπτώματα.

Σε μια πολυεθνική, διπλή-τυφλή, συγκριτική μελέτη σχιζοφρένειας, σχιζοσυναισθηματικών και συναφών διαταραχών, η οποία περιελάμβανε 1.481 ασθενείς με ποικίλου βαθμού συνοδά καταθλιπτικά συμπτώματα (μέση βαθμολογία κατά την εισαγωγή στην μελέτη 16,6 στην Κλίμακα Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), μία προοπτική δευτερογενής ανάλυση της μεταβολής της συναισθηματικής βαθμολογίας από την αρχική εκτίμηση ως το καταληκτικό της σημείο έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή ($p = 0,001$) στους ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη (-6,0) συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν αλοπεριδόλη (-3,1).

Σε ασθενείς με μανιακά ή μεικτά επεισόδια διπολικής διαταραχής, η ολανζαπίνη απεδείχθει ότι έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) και του βαλπροϊκού νατρίου (divalproex) στην ελάττωση των μανιακών συμπτωμάτων εντός 3 εβδομάδων. Επίσης, η ολανζαπίνη εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα με την αλοπεριδόλη όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων της μανίας και της κατάθλιψης, σε 6 και 12 εβδομάδες. Σε μία μελέτη συγχωρήγησης όπου οι ασθενείς έλαβαν λίθιο ή βαλπροϊκό για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, η προσθήκη 10 mg ολανζαπίνης (συγχωρήγηση με λίθιο ή βαλπροϊκό) είχε σαν αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων, στο διάστημα των 6 εβδομάδων, συγκριτικά με την μονοθεραπεία με βαλπροϊκό ή λίθιο.

Σε μια μελέτη 12-μηνιαίας διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με ολανζαπίνη και κατόπιν κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα σε ολανζαπίνη ή εικονικό φάρμακο (placebo), η ολανζαπίνη έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo), στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης, που αφορούσε την υποτροπή της διπολικής διαταραχής. Η ολανζαπίνη επίσης εμφάνισε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) στην πρόληψη υποτροπής είτε προς μανία είτε προς κατάθλιψη.

Σε μια μελέτη 12-μηνιαίας διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με συγχωρήγηση ολανζαπίνης και λιθίου και στη συνέχεια κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα σε ολανζαπίνη ή λίθιο, η ολανζαπίνη ήταν στατιστικά ισοδύναμη με το λίθιο στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης, όσον αφορά την υποτροπή της διπολικής διαταραχής (ολανζαπίνη 30,0 %, λίθιο 38,3 %, $p = 0,055$).

Σε μια 18-μηνιαία μελέτη συγχωρήγησης, σε ασθενείς σε μανιακό ή μικτό επεισόδιο, οι οποίοι σταθεροποιήθηκαν με ολανζαπίνη και ένα σταθεροποιητή της διάθεσης (λίθιο ή βαλπροϊκό), η μακροχρόνια συγχωρήγηση ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό δεν ήταν στατιστικά σημαντικά υπερέχουσα της μονοθεραπείας με λίθιο ή βαλπροϊκό, όσον αφορά την καθυστέρηση της εμφάνισης υποτροπής της διπολικής διαταραχής, σύμφωνα με τα κριτήρια (διαγνωστικά) του συνδρόμου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία σε έφηβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) είναι περιορισμένη σε μικρής διάρκειας δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη σχιζοφρένεια (6 εβδομάδες) και για τη μανία που σχετίζεται με διπολική διαταραχή τύπου I (3 εβδομάδες) και περιελάμβανε λιγότερους από 200 έφηβους. Η ολανζαπίνη χορηγήθηκε με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα με δόση έναρξης 2,5 που κυμάνθηκε έως και 20 mg/ημερησίως. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με ολανζαπίνη, οι έφηβοι παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους σε σύγκριση με τους ενήλικες. Το μέγεθος των αλλαγών στις τιμές νηστείας της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της προλακτίνης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερη στους έφηβους συγκριτικά με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας ενώ περιορισμένα είναι τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ολανζαπίνη απορροφάται καλά μετά την χορήγηση από του στόματος και τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 5-8 ωρών. Η απορρόφηση της δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η

απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορήγησης σχετικά με αυτή της ενδοφλέβιας δεν έχει προσδιορισθεί.

Η ολανζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω οδών σύζευξης και οξείδωσης. Ο κύριος μεταβολίτης στο αίμα είναι το 10-N-γλυκουρονίδιο, το οποίο δε διαπερνά τον αιμο-εγκεφαλικό φραγμό. Τα κυτοχρώματα P450-CYP1A2 και P450-CYP2D6 είναι υπεύθυνα, για τον σχηματισμό των N-δεσμεθυλ και 2-υδροξυμεθυλ- μεταβολιτών, οι οποίοι εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη *in vivo* φαρμακολογική δραστηριότητα από την ολανζαπίνη σε μελέτες πειραματόζωων. Η κύρια φαρμακολογική δράση οφείλεται στη μητρική ολανζαπίνη. Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολανζαπίνης, η μέση τελική ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης σε υγιή άτομα ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (65 ετών ή περισσότερο) σε σύγκριση με μη ηλικιωμένα υγιή άτομα, η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης ήταν παρατεταμένη (51,8 έναντι 33,8 ώρες) και η κάθαρση ήταν ελαττωμένη (17,5 έναντι 18,2 l/hr). Οι φαρμακοκινητικές διαφορές σε ηλικιωμένα άτομα ευρίσκονται εντός των ορίων διακύμανσης που παρατηρούνται σε μη ηλικιωμένα άτομα. Σε 44 σχιζοφρενικούς ασθενείς ηλικίας >65 ετών, οι οποίοι έλαβαν δόσεις ολανζαπίνης μεταξύ 5 και 20 mg/ημερησίως, δεν παρατηρήθηκε κάποιο ιδιαίτερο περίγραμμα (προφίλ) ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε γυναίκες συγκριτικά με άνδρες, η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης ήταν κάπως μεγαλύτερης διάρκειας (36,7 έναντι 32,3 ώρες) και η κάθαρση ήταν μικρότερη (18,9 έναντι 27,3 l/hr). Ωστόσο, η ολανζαπίνη (5-20 mg) έδειξε ένα συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας στις γυναίκες (n=467) με αυτό των ανδρών (n=869) ασθενών.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min) συγκριτικά με υγιή άτομα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση ημιπερίοδο αποβολής (37,7 έναντι 32,4 ώρες) ή στην κάθαρση (21,2 έναντι 25,0 l/hr). Μια μελέτη mass balance έδειξε ότι ποσοστό περίπου 57% της ραδιοσημασμένης ολανζαπίνης ανιχνεύθηκε στα ούρα, κυρίως με τη μορφή των μεταβολιτών.

Σε καπνιστές με ελαφρά ηπατική δυσλειτουργία, η μέση ημιπερίοδος αποβολής (39,3 ώρες) παρατάθηκε και η κάθαρση του φαρμάκου (18,0 l/hr) ελαττώθηκε σε σύγκριση με μη-καπνιστές (48,8 ώρες και 14,1 l/hr, αντίστοιχα).

Σε μη-καπνιστές σε σύγκριση με καπνιστές (άνδρες και γυναίκες) η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης παρατάθηκε (38,6 έναντι 30,4 ώρες) και η κάθαρση ελαττώθηκε (18,6 έναντι 27,7 l/hr).

Η κάθαρση της ολανζαπίνης από το πλάσμα είναι μικρότερη στα ηλικιωμένα σε σύγκριση με νεαρά άτομα, στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, και στους μη καπνιστές σε σύγκριση με τους καπνιστές. Εντούτοις, η σπουδαιότητα της επίδρασης της ηλικίας, του φύλου ή του καπνίσματος στην κάθαρση και την περίοδο ημιζωής της ολανζαπίνης είναι μικρή σε σύγκριση με τη γενική διακύμανση μεταξύ των διαφόρων ασθενών.

Από τα δεδομένα μίας μελέτης με Καυκάσιους, Ιάπωνες και Κινέζους, δεν προέκυψαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ανάμεσα στους τρεις αυτούς πληθυσμούς.

Το ποσοστό σύνδεσης της ολανζαπίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 93% με εύρος συγκέντρωσης 7 έως 1.000 ng/ml περίπου. Η ολανζαπίνη συνδέεται κυρίως με την λευκωματίνη και την α₁-όξινη-γλυκοπρωτεΐνη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία (εφάπαξ – δόσης) τοξικότητα

Τα σημεία της από του στόματος τοξικότητας στα τρωκτικά ήταν χαρακτηριστικά των ισχυρών νευροληπτικών φαρμάκων: μείωση της δραστηριότητας, κόμα, μυϊκός τρόμος, κλονικοί σπασμοί, σιελόρροια και μείωση του σωματικού βάρους. Οι μέσες θανατηφόρες δόσεις ήταν περίπου 210 mg/kg (σε ποντικούς) και 175 mg/kg (σε αρουραίους). Μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως

100 mg/kg έγιναν ανεκτές σε κύνες χωρίς την εμφάνιση θανάτων. Τα κλινικά σημεία περιλάμβαναν καταστολή, αταξία, μυϊκό τρόμο, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Σε πιθήκους, μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν πλήρη εξάντληση ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, μερική απώλεια της συνείδησης.

Τοξικότητα μετά από επανειλημμένες δόσεις

Σε μελέτες διαρκείας μέχρι 3 μηνών σε ποντικούς και μέχρι 1 έτους σε αρουραίους και κύνες, τα κύρια συμπτώματα ήταν καταστολή του ΚΝΣ, αντιχολινεργικές δράσεις και περιφερικές αιματολογικές διαταραχές. Αναπτύχθηκε ανοχή στην καταστολή του ΚΝΣ. Οι παράμετροι ανάπτυξης μειώθηκαν με τη χορήγηση υψηλών δόσεων. Οι αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ήταν συμβατές με τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης σε αρουραίους περιλάμβαναν μείωση του βάρους των ωοθηκών και της μήτρας και μορφολογικές μεταβολές του κοιλιακού επιθηλίου και του μαζικού αδένος.

Αιματολογική τοξικότητα:

Μεταβολές των αιματολογικών παραμέτρων παρατηρήθηκαν σε όλα τα είδη πειραματόζωων, συμπεριλαμβανομένων των δοσο-εξαρτώμενων μειώσεων των τιμών των λευκών αιμοσφαιρίων σε ποντικούς και των μη-ειδικών μειώσεων των τιμών λευκών αιμοσφαιρίων σε αρουραίους. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κυτταροτοξικότητα στο μυελό των οστών. Αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία ή αναιμία παρατηρήθηκαν σε ορισμένους κύνες που έλαβαν δόσεις 8 ή 10 mg/kg ημερησίως (συνολική έκθεση σε ολανζαπίνη (AUC) ήταν 12-15πλάσια αυτής του ατόμου που έλαβε 12 mg ολανζαπίνης). Σε κύνες που έπασχαν από κυτταροπενία, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα προγεννητικά (αρχέγονα) κύτταρα και στα κύτταρα πολλαπλασιασμού του μυελού των οστών.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η ολανζαπίνη δεν έχει τερατογόνο δράση. Η καταστολή επηρέασε την ικανότητα ζευγαρώματος των αρένων αρουραίων. Οι οιστρικοί κύκλοι επηρεάστηκαν σε δόσεις 1,1 mg/kg (3 φορές ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης) και οι παράμετροι αναπαραγωγής επηρεάστηκαν σε αρουραίους που έλαβαν δόσεις 3 mg/kg (9 φορές ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης). Στους απογόνους αρουραίων που έλαβαν ολανζαπίνη, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις της ανάπτυξης των εμβρύων και παροδικές μειώσεις της δραστηριότητάς τους.

Μεταλλαξογένεση

Η ολανζαπίνη δεν προκάλεσε μεταλλάξεις σε όλες τις τυπικές δοκιμασίες, οι οποίες περιλάμβαναν δοκιμασίες μετάλλαξης σε βακτηρίδια και *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες σε θηλαστικά.

Καρκινογένεση

Με δεδομένα τα αποτελέσματα των μελετών σε ποντικούς και αρουραίους, συμπεραίνεται ότι η ολανζαπίνη δεν έχει καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο δισκίου (Πυρήνας)

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Low-substituted hydroxypropyl cellulose
Crospovidone
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Επικάλυψη

5mg: Opadry OY-B-28920: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, lecithin, xanthan gum

10mg: Opadry OY-B-28920: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, lecithin, xanthan gum
15mg: Opadry AMB-BLUE 80 W 30580: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, lecithin, xanthan gum, FD&C blue
20mg: Opadry AMB Pink 80W34300: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, lecithin, xanthan gum, iron oxide red

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Polyamide/aluminium/polyvinylchloride / aluminium blister (PA/Al/PVC/Al blister)

Τα δισκία OLASTAZEN 5mg / tab διατίθενται σε περιέκτες αλουμινίου (κυψέλες-blister) σε χάρτινα κουτιά των 28 ή 112 τεμαχίων ανά συσκευασία.

Τα δισκία OLASTAZEN 10mg / tab διατίθενται σε περιέκτες αλουμινίου (κυψέλες-blister) σε χάρτινα κουτιά των 28 ή 112 τεμαχίων ανά συσκευασία.

Τα δισκία OLASTAZEN 15mg / tab διατίθενται σε περιέκτες αλουμινίου (κυψέλες-blister) σε χάρτινα κουτιά των 28 ή 112 τεμαχίων ανά συσκευασία.

Τα δισκία OLASTAZEN 20mg / tab διατίθενται σε περιέκτες αλουμινίου (κυψέλες-blister) σε χάρτινα κουτιά των 28 ή 112 τεμαχίων ανά συσκευασία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Αγ.Κυριακής 20, 145 61,

Κηφισιά, Αθήνα

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 6254630

Φαξ: +30 210 8016021

e-mail: bennett@bennett.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<{HH/MM/EEEE}><{HHμήναςEEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ