

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olanzapine/Mylan Generics 5 mg δισκία

Olanzapine/Mylan Generics 5 mg, 10mg & 20mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ολανζαπίνης.

Έκδοχο:

	5 mg
Λακτόζη (mg)	80,9

Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο περιέχει:

Έκδοχο:

ολανζαπίνη	5	10	20
	mg	mg	mg
Ασπαρτάμη	0,50	1,00	2,00

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Τα Olanzapine/Mylan Generics δισκία των 5 mg είναι: στρογγυλά (διάμετρος = 7 mm), ελαφρώς αμφίκυρτα, ελαφρώς κίτρινου χρώματος δισκία, πιθανώς με κίτρινα στίγματα, τα οποία φέρουν την επιγραφή 5.

Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα.

Τα Olanzapine/Mylan Generics διασπειρόμενα στο στόμα δισκία των 5 mg είναι: δισκία κίτρινου χρώματος, στρογγυλά (διάμετρος = 5,5 mm), ελαφρώς αμφίκυρτα, ελαφρώς αποχρωματισμένα τα οποία μπορεί να φέρουν στίγματα (marbled).

Τα Olanzapine/Mylan Generics διασπειρόμενα στο στόμα δισκία των 10 mg είναι: δισκία κίτρινου χρώματος, στρογγυλά (διάμετρος = 7 mm), ελαφρώς αμφίκυρτα, ελαφρώς αποχρωματισμένα τα οποία μπορεί να φέρουν στίγματα (marbled).

Τα Olanzapine/Mylan Generics διασπειρόμενα στο στόμα δισκία των 20 mg είναι: δισκία κίτρινου χρώματος, στρογγυλά (διάμετρος = 10 mm), ελαφρώς αμφίκυρτα, ελαφρώς αποχρωματισμένα τα οποία μπορεί να φέρουν στίγματα (marbled).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

Η ολανζαπίνη είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά την διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας σε ασθενείς που αρχικά έδειξαν ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή.

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται στη θεραπεία του μετρίου έως σοβαρού βαθμού μανιακού επεισοδίου.

Σε ασθενείς στους οποίους το μανιακό επεισόδιο ανταποκρίθηκε στη θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης, η ολανζαπίνη ενδείκνυται για την πρόληψη της υποτροπής στους ασθενείς που πάσχουν από διπολική διαταραχή (βλ. 'Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες').

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σχιζοφρένεια: Η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση ολανζαπίνης είναι 10 mg/ ημέρα.

Μανιακό επεισόδιο: Η εναρκτήρια δόση είναι 15 mg χορηγούμενα ως μία μονήρης ημερήσια δόση κατά τη μονοθεραπεία ή 10 mg την ημέρα κατά τη συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή (βλ. 'Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες').

Πρόληψη υποτροπής κατά τη διπολική διαταραχή: Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg/ ημέρα. Στην περίπτωση των ασθενών που ελάμβαναν θεραπευτική αγωγή με ολανζαπίνη για την αντιμετώπιση του μανιακού επεισοδίου, η θεραπευτική αγωγή για την πρόληψη της υποτροπής θα πρέπει να συνεχίζεται

στην ίδια δόση. Σε περίπτωση που σημειωθεί κάποιο νέο, μανιακό, μικτού τύπου ή κάποιο καταθλιπτικό επεισόδιο, η θεραπευτική αγωγή με την ολανζαπίνη θα πρέπει να συνεχίζεται (στη βέλτιστη δόση κατά την ένδειξη), συνοδευόμενη από συμπληρωματική θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη διάθεση, κατά την κλινική ένδειξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας, του μανιακού επεισοδίου και για την πρόληψη κατά της υποτροπής στη διπολική διαταραχή, η ημερήσια δοσολογία θα πρέπει να ρυθμίζεται βάσει της κλινικής κατάστασης του κάθε ασθενούς ξεχωριστά εντός του δοσολογικού εύρους των 5 – 20 mg/ημέρα. Αύξηση της δόσης πέραν της συνιστώμενης εναρκτήριας δόσης θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο αφού διενεργηθεί η ενδεικνυόμενη επαναξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και θα πρέπει γενικά να πραγματοποιείται σε διαστήματα που δεν είναι μικρότερα των 24 ωρών. Η ολανζαπίνη μπορεί να χορηγείται ανεξαρτήτως γευμάτων επειδή η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Κατά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής της ολανζαπίνης θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα της σταδιακής μείωσης της δόσης.

Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο:

Το διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο του Olanzapine/Mylan Generics θα πρέπει να τοποθετείται μέσα στη στοματική κοιλότητα, μέσα στην οποία διασπείρεται ταχέως στον σίελο, γεγονός που καθιστά εύκολη την κατάποσή του. Είναι δύσκολο να αφαιρεθεί από το στόμα το διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο ανέπαφο. Επειδή το διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο είναι εύθραυστο, θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως αφού ανοιχθεί η κυψέλη (blister). Εναλλακτικά, αμέσως πριν από τη χορηγησή του, το δισκίο μπορεί να τοποθετηθεί σε ένα γεμάτο ποτήρι νερό όπου θα διασπαρεί.

Το διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο της ολανζαπίνης είναι βιοϊσοδύναμο με τα δισκία της ολανζαπίνης, έχοντας παρόμοια ταχύτητα και ποσοστό απορρόφησης. Δίδεται στην ίδια δοσολογία και με την ίδια συχνότητα με τα δισκία της ολανζαπίνης. Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία της ολανζαπίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά αντί για τα δισκία της ολανζαπίνης.

Παιδιά και έφηβοι: Η ολανζαπίνη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Κατά κανόνα δεν ενδείκνυται η λήψη μειωμένης εναρκτήριας δόσης (5 mg/ ημέρα), θα πρέπει όμως να εξετάζεται η λήψη στην περίπτωση ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω σε περίπτωση που συνυπάρχουν και άλλοι (πέραν της ηλικίας), επιβαρυντικοί παράγοντες (βλ. 'Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση').

Ασθενείς με νεφρική και/ ή ηπατική ανεπάρκεια: Θα πρέπει να εξετάζεται η λήψη μειωμένης εναρκτήριας δόσης (5 mg) σε αυτούς τους ασθενείς. Στις περιπτώσεις της μετρίου βαθμού ηπατικής ανεπάρκειας (κίρρωση, κατηγορίας A ή B στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh), η εναρκτήρια δόση θα πρέπει να είναι ίση με 5 mg και θα πρέπει να αυξάνεται μόνο με προσοχή.

Φύλο: Η δόση έναρξης και το δοσολογικό εύρος δεν είναι απαραίτητο να τροποποιούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα στις γυναίκες ασθενείς, συγκριτικά με τους άνδρες ασθενείς.

Καπνιστές: Η δόση έναρξης και το δοσολογικό εύρος δεν είναι απαραίτητο να τροποποιούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα στους ασθενείς που δεν καπνίζουν, συγκριτικά με τους καπνιστές.

Σε περίπτωση που συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του μεταβολισμού (γυναικείο φύλο, προχωρημένη ηλικία, μη καπνιστές), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της εναρκτήριας δόσης. Η αύξηση της δόσης, εφόσον ενδείκνυται, θα πρέπει να γίνεται συντηρητικά σε αυτούς τους ασθενείς.

Στις περιπτώσεις εκείνες όπου κρίνεται αναγκαίο η αύξηση της δόσης να πραγματοποιείται με προσαυξήσεις των 2,5 mg, το Olanzapine/Mylan Generics θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη φαρμακοτεχνική μορφή των δισκίων.

(Βλ. 'Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης' και 'Φαρμακοκινητικές ιδιότητες')

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στην ολανζαπίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Ασθενείς με διαγνωσμένο γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις υπεργλυκαιμία και εμφάνιση διαβήτη και/ή έξαρση του προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη, τα οποία έχουν περιστασιακά συσχετισθεί με κετοξέωση ή με κόμα, συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων που είχαν μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει προηγουμένως αναφερθεί μία αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία ενδέχεται να αποτελεί έναν προδιαθεσικό παράγοντα. Συνιστάται να διενεργείται ο ενδεικνύμενος κλινικός έλεγχος, ιδιαίτερα στην περίπτωση των διαβητικών ασθενών και των ασθενών στους οποίους απαντούν προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη.

Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η διακοπή της ολανζαπίνης πραγματοποιήθηκε απότομα αναφέρθηκαν οξεία συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία, ή έμετος σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (< 0,01 %). Θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα της προοδευτικής ελάττωσης της δόσης κατά τη διακοπή της αγωγής της ολανζαπίνης.

Συνυπάρχουσες νόσοι: Αν και η ολανζαπίνη έχει δείξει αντιχολινεργική δράση *in vitro*, η μέχρι στιγμής εμπειρία που έχει αποκτηθεί μέσα από τις κλινικές μελέτες έχει καταδείξει χαμηλή συχνότητα σε ό,τι αφορά τα συσχετιζόμενα επεισόδια, Ωστόσο, επειδή η κλινική εμπειρία με τη χρήση της ολανζαπίνης σε ασθενείς με συνυπάρχουσες νόσους είναι περιορισμένη, συνιστάται να δίδεται προσοχή όταν συνταγογραφείται στους ασθενείς που πάσχουν από υπερτροφία του προστάτη, ή από παραλυτικό ειλεό και από συναφείς καταστάσεις.

Η χρήση της ολανζαπίνης στα πλαίσια της θεραπευτικής αγωγής με ανταγωνιστές της ντοπαμίνης κατά της συσχετιζόμενης ψύχωσης σε ασθενείς που πάσχουν από νόσο του Πάρκινσον δεν συνιστάται. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, έχει αναφερθεί πολύ συχνά επιδείνωση της συμπτωματολογίας της νόσου του Πάρκινσον και των ψευδαισθήσεων και σε συχνότητα μεγαλύτερη από εκείνη που σημειώθηκε με το εικονικό φάρμακο (βλ. 'Ανεπιθύμητες ενέργειες'), και η ολανζαπίνη δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ως προς την αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων. Σε αυτές τις μελέτες, αρχικά χρειάστηκε να σταθεροποιηθούν οι ασθενείς στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των αντι-Παρκινσονικών φαρμακευτικών αγωγών που χορηγήθηκαν (αγωνιστές ντοπαμίνης) και να παραμείνουν στην ίδια (αντι-Παρκινσονική) φαρμακευτική αγωγή και στην ίδια δοσολογία καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με την ολανζαπίνη έγινε στα 2,5 mg/ημέρα και η δόση τιτλοποιήθηκε ανάλογα με την κρίση του ερευνητή έως τα 15 mg/ ημέρα το ανώτατο.

Η ολανζαπίνη δεν είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία ασθενών με ψύχωση και/ή διαταραχές που σχετίζονται με τη συμπεριφορά, τα οποία συσχετίζονται με άνοια, σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών λόγω της αυξημένης θνησιμότητας και του κινδύνου για να σημειωθεί κάποιο αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο. Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με το εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών (με διάρκεια 6-12 εβδομάδες) οι οποίες διενεργήθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέση ηλικία 78 έτη) που έπασχαν από κάποια ψύχωση και/ή από διαταραχές της συμπεριφοράς, τα οποία που συσχετιζόνταν με άνοια, σημειώθηκε μία διπλάσια αύξηση στην επίπτωση των θανάτων στην ομάδα που έλαβε τη θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με το εικονικό φάρμακο (3,5 % έναντι 1,5 %, αντίστοιχα). Η μεγαλύτερη επίπτωση των θανάτων δεν συσχετίστηκε με τη δόση της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση ίση με 4,4 mg) ή με τη διάρκεια της θεραπείας. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να καταστήσουν αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών ευαίσθητο ως προς την εμφάνιση αυξημένης θνησιμότητας, περιλαμβάνουν την ηλικία > 65 ετών, τη δυσφαγία, την καταστολή, την κακή διατροφή και την αφυδάτωση, παθολογικές καταστάσεις των πνευμόνων (π.χ. πνευμονία, με ή χωρίς εισρόφιση) ή την ταυτόχρονη χρήση βενζοδιαζεπινών. Η επίπτωση ωστόσο του θανάτου ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε την αγωγή με την ολανζαπίνη από ότι στην ομάδα των ασθενών που έλαβε την αγωγή με το εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου.

Κατά τη διάρκεια των ίδιων κλινικών δοκιμών, αναφέρθηκαν αγγειοεγκεφαλικής φύσεως ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με μοιραία κατάληξη. Σημειώθηκε τριπλάσια αύξηση στις αγγειοεγκεφαλικής φύσεως ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν την αγωγή με το εικονικό φάρμακο (1,3 %

έναντι 0,4 %, αντίστοιχα). Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με την ολανζαπίνη ή με το εικονικό φάρμακο, στους οποίους σημειώθηκε κάποιο αγγειοεγκεφαλικής φύσεως επεισόδιο είχαν στο ιστορικό τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου. Η ηλικία > των 75 ετών και η αγγειακής φύσεως/ μικτού τύπου άνοια ταυτοποιήθηκαν ως προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αγγειοεγκεφαλικής φύσεως ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες συσχετίστηκαν με τη θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης. Η αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης κατά τη διάρκεια των παραπάνω μελετών δεν τεκμηριώθηκε.

Κατά τη διάρκεια της αντιψυχωσικής θεραπευτικής αγωγής, ενδέχεται να χρειασθεί να παρέλθουν από αρκετές ημέρες έως κάποιες εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί η βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έχει συχνά διαπιστωθεί, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, μία αύξηση στα επίπεδα των τρανσαμινασών του ήπατος, γλουταμινικής τρανσαμινάσης (ALT), πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης (AST), η οποία ήταν παροδική. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην περίπτωση των ασθενών με αυξημένα επίπεδα της ALT και/ ή της AST, στην περίπτωση των ασθενών που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας, ασθενών με προϋπάρχουσες καταστάσεις που σχετίζονται με μειωμένη ηπατική λειτουργία, καθώς και στην περίπτωση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με φάρμακα τα οποία είναι δυνητικώς τοξικά για το ήπαρ. Σε περίπτωση που σημειωθεί αύξηση στα επίπεδα της ALT και/ ή της AST κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, θα πρέπει να δρομολογείται η μετέπειτα παρακολούθηση του ασθενούς και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης. Στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει διάγνωση για ηπατίτιδα, η θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης θα πρέπει να διακόπτεται.

Όπως ισχύει και για τα άλλα νευροληπτικά φάρμακα, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στους ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλές τιμές λευκοκυττάρων και/ ή ουδετερόφιλων ανεξαρτήτως αιτιολογίας, στους ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα για τα οποία έχει γίνει γνωστό πως προκαλούν ουδετεροπενία, στους ασθενείς με ιστορικό καταστολής/ τοξικότητας του μυελού των οστών που έχει επαχθεί από τη λήψη κάποιας φαρμακευτικής αγωγής, στους ασθενείς με καταστολή του μυελού των οστών η οποία έχει προκληθεί από κάποια συνυπάρχουσα νόσο, από ακτινοθεραπεία ή από χημειοθεραπεία και στους ασθενείς με υπερηωσινόφιλες καταστάσεις ή με μυελοϋπερπλαστική νόσο. Κατά τη συγχορήγηση ολανζαπίνης και βαλπροϊκού έχει αναφερθεί ουδετεροπενία (βλ. 'Ανεπιθύμητες ενέργειες').

Τα διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με λίθιο και βαλπροϊκό είναι περιορισμένα (βλ. 'Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες'). Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή με ολανζαπίνη και καρβαμαζεπίνη, έχει ωστόσο διεξαχθεί μια μελέτη φαρμακοκινητικής (βλ. 'Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης').

Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (Neuroleptic Malignant Syndrome -NMS-): Το νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο συνιστά μια δυνητικώς απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή. Σπάνιες περιπτώσεις οι οποίες έχουν περιγραφεί ως κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο έχουν αναφερθεί και σε συσχέτιση με την ολανζαπίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του νευροληπτικού κακόηθους συνδρόμου είναι η υπερπυρεξία, η μυϊκή δυσκαμψία, οι μεταβολές στο επίπεδο της συνείδησεως και τα σημεία αστάθειας σχετιζόμενης με το αυτόνομο νευρικό σύστημα (άτακτος σφυγμός ή ασταθής αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα σημεία ενδέχεται να περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μυοσφαιρινουρία (ραβδομύολυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματά τα οποία είναι ενδεικτικά του νευροληπτικού κακόηθους συνδρόμου, ή εμφανίσει αγνώστου αιτιολογίας υψηλό πυρετό χωρίς επιπλέον κλινικές εκδηλώσεις που να παραπέμπουν σε νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, κάθε αντιψυχωσικό φάρμακο που λαμβάνεται, συμπεριλαμβανομένης της ολανζαπίνης θα πρέπει να διακόπτεται.

Η χρήση της ολανζαπίνης θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή στους ασθενείς που έχουν ιστορικό επιληπτικών σπασμών ή υπόκεινται σε παράγοντες οι οποίοι ενδέχεται να μειώσουν την ουδό των επιληπτικών σπασμών. Η εμφάνιση επιληπτικών σπασμών έχει αναφερθεί πως σημειώνεται σε σπάνιες περιπτώσεις στους ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης. Στη πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων, αναφέρθηκε η ύπαρξη ιστορικού επιληπτικών σπασμών ή

προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνισή τους.

Όψιμη δυσκινησία: Κατά τη διάρκεια συγκριτικών κλινικών μελετών διάρκειας κάτω του ενός έτους, η ολανζαπίνη συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίπτωση της δυσκινησίας λόγω της θεραπευτικής αγωγής, η οποία ήταν σημαντική από στατιστικής πλευράς. Ο κίνδυνος ωστόσο για την εμφάνιση της όψιμης δυσκινησίας αυξάνεται με τη μακροχρόνια έκθεση και κατά συνέπεια στην περίπτωση που κάνουν την εμφάνισή τους σημεία ή συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας σε κάποιον ασθενή που λαμβάνει θεραπεία ολανζαπίνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπευτικής αγωγής. Τα συμπτώματα αυτά ενδέχεται να επιδεινωθούν προσωρινά ή ακόμη και να εμφανισθούν μετά από τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής.

Δεδομένων των πρωτογενών επιδράσεων της ολανζαπίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η ολανζαπίνη λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα και με αλκοόλ. Λόγω του ότι έχει *in vitro* ανταγωνιστική δράση επί των υποδοχέων της ντοπαμίνης, η ολανζαπίνη ενδέχεται να δράσει ανταγωνιστικά ως προς τους άμεσους και τους έμμεσους αγωνιστές της ντοπαμίνης σε ό,τι αφορά τα αποτελέσματά τους.

Όχι συχνά παρατηρήθηκε ορθοστατική υπόταση στους ηλικιωμένους κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν με την ολανζαπίνη. Όπως ισχύει και για τα άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα, συνιστάται να μετράται σε τακτά χρονικά διαστήματα η αρτηριακή πίεση ασθενών των οποίων η ηλικία υπερβαίνει τα 65 έτη.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, δεν ήταν συχνή (0,1 % έως 1 %) στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης, η κλινικώς αξιολογίσιμη παράταση του διορθωμένου διαστήματος QT (QTc) (διόρθωση του διαστήματος QT κατά Fridericia [QTcF] ≥ 500 milliseconds [msec] μετρούμενη οποτεδήποτε μετά από την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με αρχική εκτίμηση QTcF < 500 msec), ενώ δε σημειώθηκε σημαντική διαφορά ως προς τα συσχετιζόμενα καρδιακά συμβάματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, όπως ισχύει και για τα άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα, συνιστάται να δίδεται προσοχή στις περιπτώσεις όπου η ολανζαπίνη συνταγογραφείται μαζί με φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό πως προκαλούν παράταση του διαστήματος QTc, ιδιαίτερα εάν πρόκειται για ηλικιωμένους, περιπτώσεις που η ολανζαπίνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παράτασης του διαστήματος QT, περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, περιπτώσεις καρδιακής υπερτροφίας, περιπτώσεις υποκαλιαιμίας ή υπομαγνησιαιμίας.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (<0,01%) έχει αναφερθεί χρονική συσχέτιση της θεραπευτικής αγωγής της ολανζαπίνης και του φλεβικού θρομβοεμβολισμού. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης του θρομβοεμβολισμού και της θεραπευτικής αγωγής της ολανζαπίνης. Επειδή ωστόσο στους ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια είναι συνήθως παρόντες επίκτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση φλεβικού θρομβοεμβολισμού, θα πρέπει να ταυτοποιούνται όλοι οι πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση φλεβικού θρομβοεμβολισμού, π.χ. η ακινητοποίηση του ασθενούς, και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Δισκία

Το Olanzapine/Mylan Generics δισκία περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Δισκία διασπειρόμενα στο στόμα

Το Olanzapine/Mylan Generics δισκία διασπειρόμενα στο στόμα περιέχει ασπαρτάμη, η οποία αποτελεί μία πηγή προέλευσης φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι επιβλαβές για τους ασθενείς που πάσχουν από φαινυλκετονουρία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνιστάται να δίδεται προσοχή στην περίπτωση των ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη: Επειδή η ολανζαπίνη μεταβολίζεται από το CYP1A2, οι ουσίες που μπορούν να έχουν ειδική επαγωγική ή ανασταλτική δράση επί του παραπάνω ισοενζύμου ενδέχεται να έχουν επίδραση στη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

Επαγωγή του CYP1A2: Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης ενδέχεται να επαχθεί από το κάπνισμα και από τη λήψη της καρβαμαζεπίνης, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση των συγκεντρώσεων της ολανζαπίνης. Έχει παρατηρηθεί αύξηση στην κάθαρση της ολανζαπίνης μόνο σε μικρό ή μέτριο βαθμό. Αν και οι κλινικές συνέπειες είναι πιθανό να είναι περιορισμένης έκτασης, συνιστάται η κλινική παρακολούθηση του ασθενούς και μπορεί, σε περίπτωση που χρειασθεί, να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της ολανζαπίνης (βλ. 'Δοσολογία και τρόπος χορήγησης').

Αναστολή του CYP1A2: Η φλουβοξαμίνη, ένας ειδικός αναστολέας του CYP1A2, έχει δείχθει πως αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό το μεταβολισμό της ολανζαπίνης. Η μέση αύξηση της ολανζαπίνης C_{max} της ολανζαπίνης μετά από τη χορήγηση της φλουβοξαμίνης ανήλθε σε ποσοστό 54% στις γυναίκες που δεν κάπνιζαν και σε 77% στους άνδρες καπνιστές. Η μέση αύξηση στην AUC της ολανζαπίνης ανήλθε σε ποσοστό 52 % και 108% αντίστοιχα. Στους ασθενείς που κάνουν χρήση φλουβοξαμίνης ή κάποιων άλλων αναστολέων του CYP1A2, όπως είναι η σιπροφλοξασίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της εναρκτήριας δόσης της ολανζαπίνης. Σε περίπτωση που ξεκινά θεραπευτική αγωγή με κάποιο αναστολέα του CYP1A2, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ολανζαπίνης.

Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας: Ο ενεργός άνθρακας μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης κατά ένα ποσοστό 50 έως 60% και για το λόγο αυτό θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά από τη χορήγηση της ολανζαπίνης.

Η φλουοξετίνη (ένας αναστολέας του CYP2D6), μονές δόσεις κάποιου αντιόξιου (aluminium, magnesium) ή σιμετιδίνης δεν έχει βρεθεί πως επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

Αυνητικές επιδράσεις της ολανζαπίνης στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων: Η ολανζαπίνη μπορεί να έχει ανταγωνιστική δράση ως προς τις επιδράσεις των άμεσων και των έμμεσων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

Η ολανζαπίνη δεν αναστέλλει *in vitro* τα κύρια ισοένζυμα του CYP450 (π.χ. τα 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Δεν αναμένεται έτσι κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όπως έχει επαληθευτεί μέσα από μελέτες *in vivo* κατά τις οποίες δε διαπιστώθηκε ανασταλτική δράση επί του μεταβολισμού των ακόλουθων δραστικών ουσιών: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (τα οποία μεταβολίζονται ως επί το πλείστον μέσω της μεταβολικής οδού του CYP2D6), βαρφαρίνη (CYP2C9), θεοφυλλίνη (CYP1A2) ή διαζεπάμη (CYP3A4 και 2C19).

Η ολανζαπίνη δεν έχει επιδείξει κάποια αλληλεπίδραση κατά τη συγχορήγησή της με λίθιο ή με βιπεριδένη.

Η παρακολούθηση της θεραπείας ως προς τα επίπεδα του βαλπροϊκού στο πλάσμα δεν υποδεικνύουν πως απαιτείται να αναπροσαρμοσθεί η δόση του βαλπροϊκού μετά από την έναρξη της συγχορηγούμενης θεραπευτικής αγωγής της ολανζαπίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες στις έγκυες γυναίκες. Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να ειδοποιούν το θεράποντα ιατρό τους σε περίπτωση που συλλάβουν ή εάν επιθυμούν να συλλάβουν κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής της ολανζαπίνης. Επειδή ωστόσο η εμπειρία στον άνθρωπο είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εφόσον το αναμενόμενο όφελος (για τη μητέρα), δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχουν ληφθεί αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών για εμφάνιση τρόμου, υπέρτονιας, λήθαργου και υπνηλίας σε βρέφη των οποίων οι μητέρες έκαναν χρήση ολανζαπίνης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κυήσεως.

Γαλουχία: Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης που διεξάχθηκε σε θηλάζουσες, υγιείς γυναίκες, η ολανζαπίνη απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα. Η μέση έκθεση του βρέφους (mg/ kg) στη σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκε πως ήταν περί το 1,8% της αντίστοιχης δόσης της ολανζαπίνης που είχε λάβει η μητέρα (mg/ kg). Θα πρέπει να συστήνεται στις ασθενείς να μη θηλάζουν το βρέφος, σε περίπτωση

που λαμβάνουν ολανζαπίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επειδή η ολανζαπίνη ενδέχεται να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη, θα πρέπει να επιστάται η προσοχή στους ασθενείς ως προς το χειρισμό των μηχανημάτων, συμπεριλαμβανομένων των μηχανοκίνητων οχημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πολύ συχνές (>10%) ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη χρήση της ολανζαπίνης στις κλινικές δοκιμές ήταν η υπνηλία και η αύξηση του σωματικού βάρους.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση θανάτου και εγκεφαλοαγγειακής φύσεως ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. 'Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση'). Οι πολύ συχνές (>10%) ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη χρήση της ολανζαπίνης σε αυτή την ομάδα των ασθενών ήταν το μη φυσιολογικό βάδισμα και η πτώση. Συχνά (1-10%) παρατηρήθηκαν πνευμονία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, λήθαργος, ερύθημα, οπτικές ψευδαισθήσεις και ακράτεια ούρων.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με φαρμακοεπαγόμενη ψύχωση (λήψη αγωνιστή ντοπαμίνης) η οποία είχε συσχετισθεί με νόσο του Πάρκινσον, αναφέρθηκαν πολύ συχνά επιδείνωση της συμπτωματολογίας της νόσου του Πάρκινσον και ψευδαισθήσεις και σε συχνότητα υψηλότερη από εκείνη του εικονικού φαρμάκου.

Κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με διπολική μανία, η συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή του βαλπροϊκού με την ολανζαπίνη είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ουδετεροπενίας σε ποσοστό 4,1%. Στο παραπάνω ενδέχεται να συντέλεσαν τα υψηλά επίπεδα του βαλπροϊκού στο πλάσμα. Όταν η ολανζαπίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με λίθιο ή βαλπροϊκό, αυτό είχε ως αποτέλεσμα να σημειωθούν αυξημένα ποσοστά (>10%) τρόμου, ξηροστομίας, αύξηση της όρεξης και αύξηση του σωματικού βάρους. Επίσης αναφέρθηκε συχνά (1% έως 10%) διαταραχή του λόγου. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής της ολανζαπίνης σε συνδυασμό με λίθιο ή βαλπροϊκό νάτριο (divalproex), σημειώθηκε μία αύξηση > 7% του σωματικού βάρους κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής σε ποσοστό 17,4% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής οξείας φάσεως (έως 6 εβδομάδων). Η μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή με ολανζαπίνη (έως 12 μήνες) ως πρόληψη κατά της υποτροπής στους ασθενείς που πάσχουν από διπολική διαταραχή συσχετίστηκε με μία αύξηση της τάξης του 7% σε σύγκριση με το σωματικό βάρος κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, σε ποσοστό 39,9% των ασθενών.

Ο πίνακας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ακολουθεί βασίζεται σε στοιχεία που προέκυψαν από αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών και από παρακλινικές εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$): Ηωσινοφιλία.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$): Αύξηση σωματικού βάρους

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$): Αύξηση όρεξης. Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (βλέπε σημείωση 1 παρακάτω). Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$): Υπνηλία.

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$): Ζάλη, ακαθησία, παρκινσονισμός, δυσκινησία. (Βλέπε επίσης σημείωση 2 παρακάτω).

<p>Καρδιακές διαταραχές <i>Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$):</i> Βραδυκαρδία με ή χωρίς υπόταση ή συγκοπή. Παράταση του διαστήματος QT.</p>
<p>Αγγειακές διαταραχές <i>Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$):</i> Ορθοστατική υπόταση.</p>
<p>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος <i>Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$):</i> Ήπιου βαθμού, παροδικά αντιχολινεργικά αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένης δυσκοιλιότητας και ξηροστομίας.</p>
<p>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <i>Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$):</i> Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT, AST), ιδιαίτερα κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας (Βλέπε επίσης 'Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση').</p>
<p>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού <i>Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$):</i> Αντίδραση φωτοευαισθησίας.</p>
<p>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης <i>Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$):</i> Εξασθένηση, οίδημα.</p>
<p>Παρακλινικές εξετάσεις <i>Πολύ συχνές ($\geq 1/10$):</i> Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα, σπάνια όμως συνοδευόμενα από κλινικές εκδηλώσεις (π.χ. γυναικομαστία, γαλακτόρροια και διόγκωση μαστών). Στους περισσότερους ασθενείς, τα επίπεδα επανήλθαν στα φυσιολογικά όρια χωρίς διακοπή της θεραπείας. <i>Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$):</i> Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης.</p>

¹Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών κατά τις οποίες χορηγήθηκε ολανζαπίνη και που πραγματοποιήθηκαν σε πάνω από 5000 ασθενείς με επίπεδα αναφοράς γλυκόζης σε μεταγευματική κατάσταση $\leq 7,8$ mmol/l, η συχνότητα εμφάνισης επιπέδων γλυκόζης σε μεταγευματική κατάσταση στο πλάσμα ≥ 11 mmol/l (ενδεικτικά ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη) ανέρχονταν σε ποσοστό 1,0 %, σε σύγκριση με ποσοστό 0,9% που σημειώθηκε με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης επιπέδων γλυκόζης σε μεταγευματική κατάσταση στο πλάσμα της τάξης των $\geq 8,9$ mmol/l αλλά < 11 mmol/l (ενδεικτικά ύπαρξης υπεργλυκαιμίας) ανέρχονταν σε ποσοστό 2 %, σε σύγκριση με ποσοστό 1,6% που σημειώθηκε με το εικονικό φάρμακο. Έχει επίσης αναφερθεί υπεργλυκαιμία ως μία Πολύ Σπάνια ($< 0,01$ %) αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια.

²Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, η επίπτωση του παρκινσονισμού και της δυστονίας στους ασθενείς που έλαβαν την θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης ήταν αριθμητικά υψηλότερη, χωρίς όμως να έχει στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν τη θεραπευτική αγωγή της ολανζαπίνης εμφάνισαν χαμηλότερη επίπτωση παρκινσονισμού, ακαθυσίας και δυστονίας συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν τιτλοποιούμενες δόσεις αλοπεριδόλης. Απουσία λεπτομερών πληροφοριών αναφορικά με το προηγούμενο ατομικό ιστορικό οξέων και όψιμων εξωπυραμιδικών κινητικών διαταραχών, δεν μπορεί να διεξαχθεί επί του παρόντος κάποιο συμπέρασμα για το κατά πόσο η ολανζαπίνη οδηγεί σε μείωση της όψιμης δυσκινησίας και/ ή των άλλων όψιμων εξωπυραμιδικών συνδρόμων.

Ο πίνακας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ακολουθεί βασίζεται σε στοιχεία που προέκυψαν από αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών.

<p>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος <i>Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$):</i> Λευκοπενία. <i>Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$):</i> Θρομβοπενία, Ουδετεροπενία.</p>

<p>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Αλλεργική αντίδραση (π.χ. αναφυλακτοειδής αντίδραση, αγγειοοίδημα, κνησμός ή κνίδωση).</p>
<p>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Έχουν γίνει πολύ σπάνια αυθόρμητες αναφορές υπεργλυκαιμίας και/ή εμφάνισης ή έξαρσης του σακχαρώδους διαβήτη, οποία έχει περιστασιακά συσχετισθεί με κετοξέωση ή κόμα συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιπτώσεων με μοιραία κατάληξη (βλέπε επίσης σημείωση 1 παρακάτω και παρ. 'Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση'). Υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία και υποθερμία.</p>
<p>Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000):</i> Επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτών, είχαν διαπιστωθεί ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί ως Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS) έχουν συσχετισθεί με την ολανζαπίνη (βλέπε επίσης παρ. 'Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση'). Με τη χορήγηση της ολανζαπίνης έχει πολύ σπάνια αναφερθεί παρκινσονισμός, δυστονία και όψιμη δυσκινησία. Οξέα συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία, ή έμετος έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια όταν η ολανζαπίνη διακόπτεται απότομα.</p>
<p>Καρδιακές διαταραχές <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Παράταση του διαστήματος QTc, κοιλιακή ταχυκαρδία/ μαρμαρυγή και αιφνίδιος θάνατος (βλ. 'Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση').</p>
<p>Αγγειακές διαταραχές <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Θρομβοεμβολισμός (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης).</p>
<p>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος <i>Πολύ σπάνιες (<1/1.000):</i> Παγκρεατίτιδα.</p>
<p>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Ηπατίτιδα.</p>
<p>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Ραβδομυόλυση</p>
<p>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού <i>Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000):</i> Εξάνθημα.</p>
<p>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Δυσκολία στην ούρηση</p>
<p>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Πριαπισμός.</p>
<p>Παρακλινικές εξετάσεις <i>Πολύ σπάνιες (<1/10.000):</i> Αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, αυξημένα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης.</p>

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και Συμπτώματα

Τα πολύ συχνά συμπτώματα που σημειώνονται κατά την υπερδοσολογία (συχνότητα εμφάνισης > 10%) περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, διέγερση/ επιθετικότητα, δυσαρθρία, ποικίλα εξωπυραμидικά συμπτώματα και μείωση των επιπέδων της συνείδησης, που κυμαίνεται από καταστολή έως κώμα.

Άλλες επιπτώσεις της υπερδοσολογίας που είναι από ιατρικής πλευράς σημαντικές, περιλαμβάνουν παραλήρημα, σπασμούς, κώμα, δυνητικό κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο, αναπνευστική καταστολή, εισρόφιση, υπέρταση ή υπόταση, καρδιακές αρρυθμίες (< 2% των περιπτώσεων υπερδοσολογίας) και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Μοιραία κατάληξη έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις οξείας υπερδοσολογίας με δόσεις που ήταν μόλις 450 mg, έχουν όμως αναφερθεί και περιπτώσεις επιβίωσης μετά από οξεία υπερδοσολογία που έφτανε τα 1.500 mg.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την ολανζαπίνη. Δε συνιστάται να προκαλείται έμετος. Είναι πιθανό να ενδείκνυνται οι καθιερωμένες διαδικασίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας (δηλ. πλύση στομάχου, χορήγηση ενεργού άνθρακα). Η ταυτόχρονη χορήγηση ενεργού άνθρακα έχει δείχθει πως μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης κατά ένα ποσοστό 50 έως 60%.

Με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα που να περιλαμβάνουν συμπτωματική θεραπευτική αντιμετώπιση και παρακολούθηση της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας της υπότασης και της κυκλοφορικής κατέρρευσης και της υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας. Δε θα πρέπει να γίνεται χρήση επινεφρίνης, ντοπαμίνης, ή άλλων συμπαθητικομιμητικών παραγόντων με δράση β-αγωνιστή επειδή η διέγερση των β- υποδοχέων μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση. Είναι απαραίτητο να παρακολουθείται η καρδιαγγειακή λειτουργία για τον έλεγχο τυχόν αρρυθμίας. Ο ασθενής θα πρέπει να επιβλέπεται και να παρακολουθείται στενά μέχρι να αναρρώσει.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά, Διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θειαζεπίνες, κωδικός ATC: N05AH03

Η ολανζαπίνη είναι ένα αντιψυχωσικό φάρμακο, με δράση κατά της μανίας και αποτελεί έναν σταθεροποιητικό της διάθεσης παράγοντα που επιδεικνύει ένα ευρύ φαρμακολογικό προφίλ επιδράσεων σε αρκετά συστήματα υποδοχέων.

Κατά τη διάρκεια προκλινικών μελετών, η ολανζαπίνη επέδειξε χημική συγγένεια για ένα ευρύ φάσμα υποδοχέων ($K_i < 100$ nM) για τους 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆ υποδοχείς της σεροτονίνης, για τους D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ υποδοχείς της ντοπαμίνης, για τους χολινεργικούς και μουσκαρινικούς υποδοχείς m₁-m₅; για τους α₁ αδρενεργικούς υποδοχείς και για τους H₁ υποδοχείς της ισταμίνης. Μελέτες της συμπεριφοράς που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε ολανζαπίνη κατέδειξαν ανταγωνισμό επί των υποδοχέων 5HT, επί των υποδοχέων της ντοπαμίνης και επί των χολινεργικών υποδοχέων, γεγονός που είναι συμβατό με το προφίλ της σύνδεσης των υποδοχέων του φαρμάκου. Η ολανζαπίνη κατέδειξε μεγαλύτερη *in vitro* συγγένεια για τους 5HT₂ υποδοχείς της σεροτονίνης από ότι για τους D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης και μεγαλύτερη δραστηριότητα επί των 5 HT₂ από ότι επί των D₂ υποδοχέων στα *in vivo* πειραματικά μοντέλα. Έχει δείχθει μέσα από μελέτες ηλεκτροφυσιολογίας πως η ολανζαπίνη μείωσε επιλεκτικά το ρυθμό πυροδότησης των μεσομεταιχμιακών (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ είχε μικρή επίδραση στη μελαινορραβδωτή (A9) οδό η οποία εμπλέκεται στην κινητικότητα. Η ολανζαπίνη περιστελλεί μια εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής (conditioned avoidance), μια δοκιμασία που είναι ενδεικτική της αντιψυχωσικής δραστηριότητας, σε δοσολογικά επίπεδα τα οποία βρίσκονται κάτω από εκείνα που προκαλούν καταληψία, μία επίδραση η οποία είναι ενδεικτική κινητικής (εξωπυραμидικής) φύσεως ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αντίθεση με κάποιους άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μία «αγχολυτική» δοκιμασία.

Σε μία μελέτη Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission tomography -PET-) κατά την οποία χορηγήθηκε μια μονή από του στόματος δόση (10 mg) σε υγιείς εθελοντές, η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης με τις θέσεις των 5 HT_{2A} υποδοχέων από ότι με τις θέσεις των D₂ υποδοχέων. Επιπρόσθετα, μία μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που έπασχαν από

σχιζοφρένεια με χρήση Τομογραφίας Απλού Φωτονίου (SPECT) αποκάλυψε πως στους ασθενείς που ανταποκρίνονταν στην θεραπεία με την ολανζαπίνη, η ολανζαπίνη καταλάμβανε σε μικρότερο ποσοστό τις θέσεις- σύνδεσης των D2 υποδοχέων στους νευρώνες του ραβδωτού σώματος σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανταποκρίνονταν σε ορισμένα άλλα αντιψυχωσικά – και στη ρισπεριδόνη, ενώ το ποσοστό ήταν παρόμοιο με εκείνο που σημειώθηκε στους ασθενείς που είχαν ανταποκριθεί στη θεραπευτική αγωγή της κλοζαπίνης.

Και στις δύο ελεγχόμενες με το εικονικό φάρμακο και σε δύο από τις τρεις συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε περισσότερους από 2.900 ασθενείς που έπασχαν από σχιζοφρένεια και που εμφάνιζαν τόσο θετικά όσο και αρνητικά συμπτώματα, η ολανζαπίνη συσχετίστηκε με μια σημαντική από στατιστικής πλευράς αυξημένη βελτίωση τόσο στα αρνητικά όσο και στα θετικά συμπτώματα.

Κατά τη διάρκεια μιας πολυεθνικής, διπλής-τυφλής συγκριτικής μελέτης της σχιζοφρένειας, των σχιζοσυναισθηματικών διαταραχών και συναφών διαταραχών, η οποία περιελάμβανε 1.481 ασθενείς με διαφόρων βαθμών συσχετιζόμενα καταθλιπτικά συμπτώματα (μέση βαθμολογία κατά την εισαγωγή στη μελέτη ίση με 16,6 στην Κλίμακα Montgomery-Asberg για τη βαθμολόγηση της κατάθλιψης -Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-), μια προοπτική δευτερογενής ανάλυση της μεταβολής της συναισθηματικής βαθμολογίας στην εισαγωγή μέχρι το τέλος (καταληκτικό σημείο) της μελέτης κατέδειξε μια σημαντική από στατιστικής πλευράς βελτίωση ($p=0,001$) που υπέδειξε υπεροχή της ολανζαπίνης (-6,0) συγκριτικά με την αλοπεριδόλη (-3,1).

Στους ασθενείς που εμφάνισαν κάποιο μανιακό ή μικτού τύπου επεισόδιο διπολικής διαταραχής, η ολανζαπίνη υπερείχε ως προς την αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου και του βαλπροϊκού νατρίου (divalproex) ως προς τη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων για χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων. Η ολανζαπίνη επέδειξε ακόμη συγκρίσιμα αποτελέσματα σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα με εκείνα της αλοπεριδόλης βάσει της αναλογίας των ασθενών που σημείωσαν ύφεση των συμπτωμάτων της μανίας και της κατάθλιψης σε 6 και 12 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης συνδυασμένης θεραπείας που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν λίθιο ή βαλπροϊκό για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων, η προσθήκη 10 mg ολανζαπίνης (συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή με λίθιο ή με βαλπροϊκό) είχε ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη μείωση των συμπτωμάτων της μανίας συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με λίθιο ή με βαλπροϊκό μετά από 6 εβδομάδες.

Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης για την πρόληψη της υποτροπής διάρκειας 12 μηνών που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση των συμπτωμάτων με τη χορήγηση της ολανζαπίνης και οι οποίοι στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν ως προς την ολανζαπίνη ή το εικονικό φάρμακο, η ολανζαπίνη διαφάνηκε ανώτερη από το εικονικό φάρμακο σε σημαντικό από στατιστικής πλευράς βαθμό σε ότι αφορά πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ως προς την υποτροπή των συμπτωμάτων της διπολικής διαταραχής. Η ολανζαπίνη επέδειξε ακόμη ένα σημαντικό από στατιστικής πλευράς πλεονέκτημα έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ότι αφορά την πρόληψη της υποτροπής προς τη μανία ή της υποτροπής προς την κατάθλιψη.

Κατά τη διάρκεια μιας δεύτερης μελέτης για την πρόληψη της υποτροπής διάρκειας 12 μηνών που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που εμφάνιζαν επεισόδια μανίας στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση των συμπτωμάτων με τη χορήγηση του συνδυασμού ολανζαπίνης και λιθίου και οι οποίοι στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν ως προς την ολανζαπίνη ή το λίθιο μόνο, η ολανζαπίνη διαφάνηκε στατιστικώς ισοδύναμη του λιθίου σε ότι αφορά το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ως προς την υποτροπή των συμπτωμάτων της διπολικής διαταραχής (ολανζαπίνη 30,0%, λίθιο 38,3%; $p = 0,055$).

Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης συνδυασμένης θεραπείας διάρκειας 18 μηνών που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που εμφάνιζαν μανία ή επεισόδια μικτού τύπου, οι οποίοι είχαν σταθεροποιηθεί με χορήγηση ολανζαπίνης και ενός σταθεροποιητή της διάθεσης (λίθιο ή βαλπροϊκό), η μακροχρόνια συνδυασμένη θεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό δεν υπερείχε σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό της μονοθεραπείας με λίθιο ή με βαλπροϊκό ως προς την καθυστέρηση της εμφάνισης της υποτροπής της διπολικής διαταραχής, η οποία ορίστηκε με βάση τα (διαγνωστικά) κριτήρια του συνδρόμου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία της ολανζαπίνης είναι βιοϊσοδύναμα με τα δισκία της ολανζαπίνης, εμφανίζοντας παρόμοια ταχύτητα και ποσοστό απορρόφησης. Τα διασπειρόμενα στο

στόμα δισκία της ολανζαπίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά αντί για τα δισκία της ολανζαπίνης.

Η ολανζαπίνη απορροφάται σε ικανοποιητικό βαθμό μετά από την από του στόματος χορήγηση, επιτυγχάνοντας τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 5 έως 8 ωρών. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα συγκρινόμενη με αυτή της ενδοφλέβιας χορήγησης δεν έχει προσδιορισθεί.

Η ολανζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ ακολουθώντας μεταβολικές οδούς σύζευξης και οξειδωσης. Ο κύριος μεταβολίτης που απαντάται στην κυκλοφορία είναι ο 10- N-γλυκουρονικός μεταβολίτης, ο οποίος δεν διέρχεται από το αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Τα κυτοχρώματα P450-CYP 1A2 και P450-CYP2D6 συνεισφέρουν στο σχηματισμό των N- απομέθυλο- και 2- υδρόξυμεθυλο- μεταβολιτών οι οποίοι επέδειξαν σημαντικά μικρότερη φαρμακολογική δράση in vivo κατά τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα. Η κύρια φαρμακολογική δράση οφείλεται στη μητρική ουσία, την ολανζαπίνη. Μετά την από του στόματος χορήγηση, στα υγιή άτομα, ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής για την ολανζαπίνη διέφερε ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

Όταν συγκρίθηκαν υγιή ηλικιωμένα άτομα (65 ετών και άνω) με μη ηλικιωμένα άτομα, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν παρατεταμένος (51,8 έναντι 33,8 hr) και η κάθαρση ήταν μειωμένη (17,5 έναντι 18,2 l/hr). Η διαφοροποίηση ως προς τη φαρμακοκινητική που παρατηρείται στους ηλικιωμένους βρίσκεται εντός του εύρους διακύμανσης που απαντάται στα μη ηλικιωμένα άτομα. Σε 44 ασθενείς με ηλικία άνω των 65 ετών που έπασχαν από σχιζοφρένεια, δοσολόγηση που κυμάνθηκε μεταξύ 5 και 20 mg/ ημέρα, δε συσχετίστηκε με κάποιο χαρακτηριστικό περίγραμμα (προφίλ) ανεπιθύμητων ενεργειών.

Όταν συγκρίθηκαν οι γυναίκες ως προς τους άνδρες, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν ελαφρώς παρατεταμένος (36,7 έναντι 32,3 hr) και η κάθαρση ήταν μειωμένη (18,9 έναντι 27,3 l/hr). Ωστόσο η ολανζαπίνη (5-20 mg) επέδειξε παρόμοια εικόνα ασφαλείας στις γυναίκες (n=467) και στους άνδρες (n=869) ασθενείς.

Στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min) συγκριτικά με τα υγιή άτομα, δε σημειώθηκε κάποια σημαντική διαφορά ως προς το χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής (37,7 έναντι 32,4 hr) ή την κάθαρση (21,2 έναντι 25,0 l/hr). Μια μελέτη ισοζυγίου μαζών κατέδειξε πως περί το 57 % μιας ραδιοσημασμένης δόσης ολανζαπίνης εμφανίστηκε στα ούρα, κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών.

Στα άτομα που καπνίζουν και πάσχουν από ελαφρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν παρατεταμένος (39,3 hr) και η κάθαρση του φαρμάκου (18,0 l/hr) παρουσίασαν μείωση συγκριτικά με τα υγιή άτομα που δεν κάπνιζαν (48, 8 hr και 14,1 l/hr, αντίστοιχα).

Στους μη καπνίζοντες συγκριτικά με τους καπνίζοντες (άνδρες και γυναίκες) ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν παρατεταμένος (38,6 έναντι 30,4 hr) και η κάθαρση ήταν μειωμένη (18,6 έναντι 27,7 l/hr).

Η κάθαρση της ολανζαπίνης στο πλάσμα είναι μικρότερη στα ηλικιωμένα συγκριτικά με τα νεότερα ηλικιακά άτομα, στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες και στους μη καπνίζοντες συγκριτικά με τους καπνίζοντες. Το μέγεθος, ωστόσο, της επίδρασης της ηλικίας, του φύλου ή του καπνίσματος στην κάθαρση και το χρόνο ημίσειας ζωής της ολανζαπίνης είναι μικρό σε σύγκριση με τη συνολική διαφοροποίηση μεταξύ των ατόμων.

Κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε Καυκάσιους, Ιάπωνες και Κινέζους, δεν καταδείχθηκαν διαφορές ως προς τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ των τριών αυτών πληθυσμών.

Η σύνδεση της ολανζαπίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περί το 93% με εύρος συγκεντρώσεων που κυμάνθηκε από 7 έως περίπου 1000 ng/ml. Η ολανζαπίνη είναι ως επί το πλείστον προσδεμένη στην λευκωματίνη και στην 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 ουσιών: μείωση της δραστηριότητας, κώμα, τρόμος, κλονικοί σπασμοί, σιελόρροια και μείωση του σωματικού βάρους. Η μέση τιμή της δόσης που ήταν θανατηφόρος ήταν περί τα 210 mg/kg (ποντίκια) και περί τα 175 mg/kg (αρουραίοι). Στους σκύλους έγιναν ανεκτές εφάπαξ από του στόματος δόσεις έως τα 100 mg/kg, χωρίς να σημειωθεί θνησιμότητα. Τα κλινικά σημεία περιελάμβαναν καταστολή, αταξία, τρόμο, αυξημένο καρδιακό ρυθμό, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Στον πίθηκο, οι μονές από του στόματος δόσεις που έφταναν τα 100 mg/kg είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση πλήρους κατάπτωσης και, σε υψηλότερες δόσεις, την μείωση της συνείδησης.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Κατά τη διάρκεια μελετών χρονικής διάρκειας έως 3 μηνών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια και διάρκειας έως 1 έτους οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και σε σκύλους, οι κύριες επιδράσεις ήταν η καταστολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), αντιχολινεργικές επιδράσεις και περιφερικές αιματολογικές διαταραχές. Σημειώθηκε ανοχή ως προς την καταστολή του ΚΝΣ. Σε υψηλές δόσεις οι αυξητικοί παράγοντες εμφανίστηκαν μειωμένοι. Οι αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ήταν σε αλληλουχία με την αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης στους αρουραίους περιελάμβαναν μείωση του βάρους των ωοθηκών και της μήτρας και μορφολογικές αλλαγές στο επιθήλιο του κόλλου και στο μαζικό αδένα.

Αιματολογική τοξικότητα: Μεταβολές στις αιματολογικές παραμέτρους σημειώθηκαν σε κάθε είδος ζώων, συμπεριλαμβανομένης της δοσο-εξαρτώμενης μείωσης των επιπέδων των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων στους ποντικούς και των μη-ειδικών μειώσεων των επιπέδων των λευκοκυττάρων στον αρουραίο. Δεν βρέθηκε ωστόσο κάποια ένδειξη κυτταροτοξικότητας στο μυελό των οστών. Σε λιγοστούς σκύλους που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με 8 ή 10 mg/kg /ημέρα σημειώθηκαν αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοκυττοπενία, ή αναιμία (η συνολική έκθεση στην ολανζαπίνη στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης- χρόνου [AUC] ήταν 12 έως 15 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη έκθεση που σημειώνεται μετά από χορήγηση δόσης ίσης με 12 mg στον άνθρωπο). Στους σκύλους που εμφάνιζαν κυτταροπενία, δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ως προς τα αρχέγονα (προγεννητικά) κύτταρα και στα κύτταρα πολλαπλασιασμού στο μυελό των οστών.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Η ολανζαπίνη δεν είχε τερατογόνες επιδράσεις. Η καταστολή επηρέασε την απόδοση του ζευγαρώματος στους αρσενικούς αρουραίους. Οι κύκλοι του γενετήσιου οίστρου επηρεάστηκαν όταν χορηγήθηκαν δόσεις ίσες με 1,1 mg/kg (3-πλάσιες της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο) και οι αναπαραγωγικές παράμετροι επηρεάστηκαν όταν χορηγήθηκαν στους αρουραίους δόσεις ίσες με 3 mg/kg (9-πλάσιες της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο). Στους απογόνους των αρουραίων οι οποίοι είχαν λάβει ολανζαπίνη, παρατηρήθηκε επιβράδυνση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και παροδική μείωση στα επίπεδα δραστηριότητάς τους.

Μεταλλαξιόγonos δράση

Η ολανζαπίνη δεν είχε μεταλλαξιόγonos δράση ή δράση ρήξης επί των χρωμοσωμάτων σε ένα πλήρες εύρος συνήθων δοκιμασιών, που περιελάμβανε δοκιμασίες βακτηριακών μεταλλάξεων και in vitro και in vivo δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν σε θηλαστικά.

Καρκινογόνο δυναμικό

Βάσει των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια και σε αρουραίους, διεξήχθη το συμπέρασμα πως η ολανζαπίνη δεν έχει καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισκία

Λακτόζη μονοϋδρική, κυτταρίνη κονιοποιημένη, άμυλο προζελατινοποιημένο, άμυλο αραβοσίτου, πυριτίου οξείδιο άνυδρο κolloειδές, μαγνήσιο στεατικό

Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία

Μαννιτόλη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, χαμηλού βαθμού υποκατάστασης υδροξυπροπυλοκυτταρίνη LH-21, ασπαρτάμη, ασβέστιο πυριτικό, μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Olanzapine/Mylan Generics 5mg Δισκία: 4 χρόνια.

Olanzapine/Mylan Generics 5mg Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 4 χρόνια

Olanzapine/Mylan Generics 10mg Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 2 χρόνια

Olanzapine/Mylan Generics 20mg Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (blister) (από Al/OPA/Al/PVC): 14, 28, 35, 56 ή 70 δισκία που περιέχονται σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος προϊόντος & Υπεύθυνος Κυκλοφορίας για την Ελλάδα:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Λεωφόρος Βουλιαγμένης 577^Α, 164-51 Αργυρούπολη,
τηλ: 210-9936410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Olanzapine/Mylan Generics 5mg Δισκία: 48167/17-7-2008

Olanzapine/Mylan Generics 5mg Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 48168/17-7-2008

Olanzapine/Mylan Generics 10mg Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 29628/07-05-2009

Olanzapine/Mylan Generics 20mg Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 65233/15-09-09

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Olanzapine/Mylan Generics 5mg Δισκία: 17-7-2008

Olanzapine/Mylan Generics 5mg Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 17-7-2008

Olanzapine/Mylan Generics 10mg Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 07-05-2009

Olanzapine/Mylan Generics 20mg Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία: 15-09-09

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2009