

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olanzapin/Sandoz 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olanzapin/Sandoz 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olanzapin/Sandoz 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olanzapin/Sandoz 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olanzapin/Sandoz 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olanzapin/Sandoz 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2,5 mg:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg ολανζαπίνης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 74,11 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

### 5 mg:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ολανζαπίνης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 148,22 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

### 7,5 mg:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7,5 mg ολανζαπίνης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 222,33 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

### 10 mg:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ολανζαπίνης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 296,44 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

### 15 mg:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ολανζαπίνης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 169,31 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

### 20 mg:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ολανζαπίνης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 225,75 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

#### **2,5 mg:**

Λευκά, στρογγυλά, περίπου 6,5 mm σε διάμετρο.

#### **5 mg:**

Λευκά, στρογγυλά, περίπου 8 mm σε διάμετρο, με χαραγή στην μία πλευρά.  
Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

#### **7,5 mg:**

Λευκά, στρογγυλά, περίπου 9 mm σε διάμετρο.

#### **10 mg:**

Λευκά, στρογγυλά, περίπου 10 mm σε διάμετρο, με χαραγή στην μία πλευρά.  
Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

#### **15 mg:**

Ανοικτό μπλε, οβάλ, περίπου 12 mm σε μήκος, με χαραγή και στις δύο πλευρές.  
Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

#### **20 mg:**

Ροζ, οβάλ, περίπου 13 mm σε μήκος, με χαραγή και στις δύο πλευρές.  
Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

#### Ενήλικες

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

Η ολανζαπίνη είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη διάρκεια της συνέχισης της θεραπείας σε ασθενείς στους οποίους έχει παρατηρηθεί αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του μέτριου ως σοβαρού μανιακού επεισοδίου.

Σε ασθενείς στους οποίους το επεισόδιο μανίας ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με ολανζαπίνη, η ολανζαπίνη ενδείκνυται για την πρόληψη της υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (βλ. παράγραφο 5.1).

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

#### Ενήλικες

*Σχιζοφρένεια:* Η συνιστώμενη δόση έναρξης για την ολανζαπίνη είναι 10 mg/ημέρα.

*Επεισόδιο μανίας:* Η δόση έναρξης είναι 15 mg ως εφ' άπαξ ημερήσια δόση σε μονοθεραπεία ή 10 mg ημερησίως σε συνδυαστική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

*Πρόληψη υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή:* Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg/ημέρα. Σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με ολανζαπίνη χορηγείται για την αντιμετώπιση επεισοδίου μανίας, η θεραπεία για την πρόληψη της υποτροπής συνεχίζεται στην ίδια δόση. Αν παρατηρηθεί νέο επεισόδιο μανίας, μικτής διαταραχής προσωπικότητας ή κατάθλιψης, η θεραπεία με ολανζαπίνη πρέπει να συνεχιστεί (με βελτιστοποίηση της δόσης όπως απαιτείται), και χορηγείται συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της διάθεσης, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τη σχιζοφρένεια, τα επεισόδια μανίας και την πρόληψη της υποτροπής της διπολικής διαταραχής, η ημερήσια δοσολογία μπορεί να ρυθμιστεί στην πορεία με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενούς σε εύρος δόσεων 5-20 mg/ημέρα. Αύξηση της δόσης άνω της συνιστώμενης δόσης έναρξης συνιστάται μόνο μετά από κατάλληλη κλινική επαναξιολόγηση και γενικά πρέπει να γίνεται σε χρονικά διαστήματα όχι μικρότερα των 24 ωρών. Η ολανζαπίνη μπορεί να

χορηγηθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα, καθώς η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την τροφή. Όταν γίνεται διακοπή της ολανζαπίνης, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο βαθμιαίας μείωσης της δόσης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν ενδείκνυται συνήθως η χορήγηση χαμηλότερης δόσης έναρξης (5 mg/ημέρα), αλλά σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, όταν απαιτείται βάσει των κλινικών παραγόντων, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης της δόσης αυτής (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία*

Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης έναρξης (5 mg). Σε περιπτώσεις μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας (κίρρωση, Κατηγορίας A ή B κατά Child-Pugh), η δόση έναρξης πρέπει να είναι 5 mg και να αυξάνεται με προσοχή.

#### *Καπνιστές*

Συνήθως, η δόση έναρξης και το εύρος δόσεων δεν είναι απαραίτητο να αλλάζουν για τους μη καπνιστές σε σχέση με τους καπνιστές.

Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να επαχθεί με το κάπνισμα. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και η αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης να αξιολογείται εάν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν παρατηρούνται περισσότεροι από ένας παράγοντες οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε βραδύτερο μεταβολισμό (γυναικείο φύλο, ηλικιωμένο άτομο, μη καπνιστής), πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο της μείωσης της δόσης έναρξης. Στους ασθενείς αυτούς η κλιμάκωση της δόσης, όταν ενδείκνυται, πρέπει να είναι συντηρητική.

(Βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2.)

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς με γνωστό κίνδυνο 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 δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς 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 (μέση ηλικία 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 εισρόφηση), ή συγχορήγηση 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. αγγειακό 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 συσχετίζεται 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) (βλ. 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 αγωγή με αντιψυχωτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σπάνιες περιπτώσεις χαρακτηρισθείσες 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 αυτονόμου νευρικού συστήματος (ακατάστατος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα σημεία πιθανώς περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μυοσφαιρινουρία (ραβδομύολυση) 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 φαρμακευτικών προϊόντων, περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Υπεργλυκαιμία και διαβήτης

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία και/ή ανάπτυξη ή επιδείνωση διαβήτη, που ενίοτε συσχετίζονται με κετοξέωση ή κόμα συμπεριλαμβανομένων περιστατικών θανάτων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένα περιστατικά, έχει αναφερθεί προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους η οποία μπορεί να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα. Συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, 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 οποιαδήποτε αντιψυχωτικά φάρμακα, περιλαμβανομένου του Olanzapin/Sandoz, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολυουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για 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

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ολανζαπίνη έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες μεταβολές στα επίπεδα λιπιδίων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αλλαγές στα επίπεδα λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως αρμόζει κλινικά, ιδιαίτερα σε

δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών των λιπιδίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιαδήποτε αντιψυχωτικά φάρμακα, περιλαμβανομένου του Olanzapin/Sandoz, 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 τη 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 τρανσαμινασών, αλανινική τρανσφεράση (ALT), ασπαρτική τρανσφεράση (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 (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Διακοπή της θεραπείας

Σπάνια όταν η ολανζαπίνη διακόπηκε αιφνιδίως έχουν αναφερθεί οξείας μορφής συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία ή έμετος ( $\geq 0,01\%$  και  $< 0,1\%$ ).

#### QT διάστημα

Σε κλινικές δοκιμές, κλινικά σημαντικές παρατάσεις στα διαστήματα του διορθωμένου QT (QTc) (διόρθωση του διαστήματος QT κατά Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  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, απαιτείται προσοχή όταν η ολανζαπίνη συγχορηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία.

#### Θρομβοεμβολή

Χρονική συσχέτιση της αγωγής με ολανζαπίνη και της 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 συγχορήγησή 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 πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς με παράγοντες οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν μείωση της επιληπτική ουδού. Οι επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί όχι συχνά σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών, έχουν αναφερθεί ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις.

### Όψιμη δυσκινησία

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

### Ορθοστατική υπόταση

Ορθοστατική υπόταση παρατηρήθηκε, όχι συχνά, σε ηλικιωμένους που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές με την ολανζαπίνη. Συνιστάται να μετράται περιοδικά η αρτηριακή πίεση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

### 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 μελέτη παρατήρησης 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 αντιψυχωσικά. Στην μελέτη, ο κίνδυνος από την αγωγή με ολανζαπίνη ήταν συγκρίσιμος με τον κίνδυνο από την αγωγή με άτυπα αντιψυχωσικά που περιλαμβάνονταν στη συγκεντρωτική ανάλυση.

### 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 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

### Το Olanzapin/Sandoz περιέχει λακτόζη και νάτριο

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης, ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### 15 mg:

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### Δυνητικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη

Δεδομένου ότι η ολανζαπίνη μεταβολίζεται από το CYP1A2, οι ουσίες που μπορούν να επάγουν ή να αναστείλουν ειδικά το ισοένζυμο αυτό μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

### Επαγωγή του CYP1A2

Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να επαχθεί από το κάπνισμα και την καρβαμαζεπίνη, που μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις ολανζαπίνης. Έχει παρατηρηθεί μόνο ελαφρά έως μέτρια αύξηση στην κάθαρση της ολανζαπίνης. Οι κλινικές συνέπειες είναι πιθανόν να είναι περιορισμένες, αλλά συνιστάται η κλινική παρακολούθηση και αν είναι απαραίτητο μπορεί να εξετασθεί η αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης (βλ. 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 στην  $C_{max}$  της ολανζαπίνης μετά από τη χορήγηση φλουβοξαμίνης ήταν 54% σε γυναίκες μη καπνίστριες και 77% σε άνδρες καπνιστές. Η μέση αύξηση στην AUC της ολανζαπίνης ήταν 52% και 108% αντιστοίχως. Σε ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούν την φλουβοξαμίνη ή οποιονδήποτε άλλον αναστολέα του CYP1A2, όπως η σιπροφλοξασίνη πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης έναρξης της ολανζαπίνης. Αν έχει ξεκινήσει θεραπεία με αναστολέα του CYP1A2 πρέπει να εξετάζεται μείωση στη δόση της ολανζαπίνης.

### Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα

Ο ενεργός άνθρακας μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης κατά 50 έως 60% και πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά την ολανζαπίνη.

Η φλουοξετίνη (αναστολέας του CYP2D6), εφ' άπαξ δόσεις αντιόξινων (αργίλου, μαγνησίου) ή σιμετιδίνης, δεν έχει παρατηρηθεί ότι επηρεάζουν σημαντικά την φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

### Αυνητικές επιδράσεις της ολανζαπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ολανζαπίνη μπορεί να ανταγωνίζεται τις δράσεις των άμεσων ή έμμεσων ντοπαμινεργικών αγωνιστών.

Η ολανζαπίνη δεν αναστέλλει τα κύρια ισοένζυμα του CYP450 *in vitro* (π.χ. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Επομένως δεν αναμένεται ειδική αλληλεπίδραση, όπως προκύπτει από *in vivo* μελέτες, όπου δεν παρατηρήθηκε αναστολή του μεταβολισμού των εξής δραστικών ουσιών: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αντιπροσωπεύουν κυρίως την οδό του CYP2D6), βαρφαρίνη (CYP2C9), θειοφυλλίνη (CYP1A2) ή διαζεπάμη (CYP3A4 και 2C19).

Η ολανζαπίνη δεν παρουσίασε αλληλεπίδραση όταν συγχορηγήθηκε με λίθιο ή βιπεριδίνη.

Η θεραπευτική παρακολούθηση των επιπέδων του βαλπροϊκού στο πλάσμα δεν κατέδειξε ότι απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας του βαλπροϊκού μετά την έναρξη συγχορήγησης ολανζαπίνης.

### Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ ή λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Δε συστήνεται η συγχορήγηση ολανζαπίνης με αντι-Παρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με νόσο Parkinson και άνοια (βλ. παράγραφο 4.4).

### QTc διάστημα

Απαιτείται προσοχή όταν η ολανζαπίνη συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα (βλ. παράγραφο 4.4).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες. Πρέπει να συνιστάται στις ασθενείς να ειδοποιούν τον γιατρό τους αν μείνουν έγκυες ή σκοπεύουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη. Ωστόσο, επειδή η εμπειρία στον άνθρωπο είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο αν η αναμενόμενη ωφέλεια δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Τα νεογέννητα που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (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.

#### Θηλασμός

Σε μία μελέτη σε θηλάζουσες, υγιείς γυναίκες, η ολανζαπίνη απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα. Η μέση έκθεση του βρέφους (mg/kg) σε σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκε ότι ήταν 1,8% της δόσης της ολανζαπίνης που χορηγήθηκε στη μητέρα (mg/kg). Πρέπει να συσταθεί στις ασθενείς να μη θηλάζουν αν λαμβάνουν ολανζαπίνη.

#### Γονιμότητα

Οι επιπτώσεις στη γονιμότητα είναι άγνωστες (βλ. παράγραφο 5.3 για προκλινικές πληροφορίες).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Επειδή η ολανζαπίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη, εφιστάται η προσοχή των ασθενών σε σχέση με τον χειρισμό μηχανημάτων, συμπεριλαμβανομένων των μηχανοκίνητων οχημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

##### *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 (βλ. παράγραφο 4.4), γλυκοζουρία, αυξημένη όρεξη, ζάλη, ακαθισία, παρκινσονισμός, λευκοπενία, ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), δυσκινησία, ορθοστατική υπόταση, αντιχολινεργικές επιδράσεις, παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (βλ. παράγραφο 4.4), εξάνθημα, εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία, αρθραλγία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, υψηλή  $\gamma$ -γλουταμυλτρανσφεράση, υψηλό ουρικό οξύ, υψηλή κρεατινική φωσφοκινάση και οίδημα.

#### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα εργαστηριακά ευρήματα που παρατηρήθηκαν κατά τη 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 ( $\geq 1/10$ )

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

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>				
	Ηωσινοφιλία Λευκοπενία <sup>10</sup> Ουδετεροπενία <sup>10</sup>		Θρομβοκυτοπενία <sup>11</sup>	
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>				
		Υπερευαισθησία <sup>11</sup>		

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>				
Αύξηση βάρους <sup>1</sup>	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης <sup>2,3</sup> Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης <sup>4</sup> Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων <sup>2,5</sup> Γλυκοζουρία Αύξηση της όρεξης	Εμφάνιση ή επιδείνωση διαβήτη που περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κώμα συμπεριλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.4) <sup>11</sup>	Υποθερμία <sup>12</sup>	
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>				
Υπνηλία	Ζάλη Ακαθυσία <sup>6</sup> Παρκινσονισμός <sup>6</sup> Δυσκινησία <sup>6</sup>	Επιληπτικές κρίσεις όπου στις περισσότερες περιπτώσεις είχαν αναφερθεί ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις <sup>11</sup> Δυστονία (περιλαμβανομένης της περιστροφής των οφθαλμικών βολβών) <sup>11</sup> Όψιμη δυσκινησία <sup>11</sup> Αμνησία <sup>9</sup> Δυσαρθρία Τραύλισμα <sup>11</sup> Σύνδρομο ανήσυχων ποδών	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.4) <sup>12</sup> Συμπτώματα διακοπής <sup>7,12</sup>	
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>				
		Βραδυκαρδία Παράταση του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.4)	Κοιλιακή ταχυκαρδία/ μαρμαρυγή, αιφνίδιος θάνατος (βλ. παράγραφο 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>				
Ορθοστατική υπόταση <sup>10</sup>		Θρομβοεμβολή (περιλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της θρόμβωσης των εν των βάθει φλεβών) (βλ. παράγραφο 4.4)		
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>				
		Επίσταξη <sup>9</sup>		
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>				
	Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων δυσκοιλιότητα και ξηροστομία	Διάταση της κοιλίας <sup>9</sup>	Παγκρεατίτιδα <sup>11</sup>	

<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>				
	Παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT, AST), ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)		Ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης) <sup>11</sup>	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>				
	Εξάνθημα	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Αλωπεκία		Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστημικά Συμπτώματα (DRESS)
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>				
	Αρθραλγία <sup>9</sup>		Ραβδομύλωση <sup>11</sup>	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>				
		Ακράτεια ούρων Κατακράτηση ούρων Δυσκολία στην ούρηση <sup>11</sup>		
<b>Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου</b>				
				Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλ. παράγραφο 4.6)
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>				
	Στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες Μειωμένη γενετήσια ορμή στους άνδρες και στις γυναίκες	Αμηνόρροια Διόγκωση μαστού Γαλακτόρροια σε γυναίκες Γυναικομαστία/ διόγκωση μαστού στους άνδρες	Πριαπισμός <sup>12</sup>	
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>				
	Εξασθένιση Κόπωση Οίδημα Πυρεξία <sup>10</sup>			
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>				
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος <sup>8</sup>	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση <sup>10</sup> Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης <sup>11</sup> Υψηλή γ-γλουταμυλτρανσφεράση <sup>10</sup> Υψηλό ουρικό οξύ <sup>10</sup>	Αυξημένη ολική χολερυθρίνη		

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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).

<sup>4</sup> Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ( $< 5,56$  mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ( $\geq 7$  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 ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup> 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 ( $\geq 1,69$ - $<2,26$  mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup> 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 χαμηλότερη επίπτωση Παρκινσονισμού, ακαθισίας και δυστονίας συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν τιτλοποιούμενες δόσεις αλοπεριδόλης. Λόγω έλλειψης λεπτομερούς πληροφόρησης για το προϋπάρχον εξατομικευμένο ατομικό 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.

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

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Ανεπιθύμητο συμβάν που καταγράφηκε από κλινικές δοκιμές στην Ενοποιημένη Βάση Δεδομένων της ολανζαπίνης.

<sup>10</sup> Όπως εκτιμήθηκε από τις τιμές που μετρήθηκαν από κλινικές δοκιμές στην Ενοποιημένη Βάση Δεδομένων της ολανζαπίνης.

<sup>11</sup> Ανεπιθύμητο συμβάν που καταγράφηκε από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία με συχνότητα που ορίστηκε χρησιμοποιώντας την Ενοποιημένη Βάση Δεδομένων της ολανζαπίνης.

<sup>12</sup> Ανεπιθύμητο συμβάν που καταγράφηκε από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία με τη συχνότητα να υπολογίζεται στο άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% χρησιμοποιώντας την Ενοποιημένη Βάση Δεδομένων της ολανζαπίνης.

### Μακράς διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδων)

Η αναλογία των ασθενών που είχαν σοβαρές και κλινικά σημαντικές αλλαγές όσον αφορά στην αύξηση σωματικού βάρους, τη γλυκόζη, την ολική LDL/HDL χοληστερόλη ή τα τριγλυκερίδια, αυξήθηκε με την 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 σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπεία με ολανζαπίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση θανάτου και αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης σε αυτή την κατηγορία ασθενών ήταν το μη φυσιολογικό βάδισμα και οι πτώσεις. Συχνά παρατηρήθηκαν πνευμονία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, λήθαργος, ερύθημα, οπτικές ψευδαισθήσεις και ακράτεια ούρων.

Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με επαγόμενη από φάρμακα (αγωνιστή ντοπαμίνης) 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 του βαλπροϊκού στο πλάσμα ενδέχεται να είναι ένας πιθανός συνεισφέρων παράγοντας. Η συγχορήγηση της ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά ( $\geq 10\%$ ) τρόμου, ξηροστομίας, αυξημένης όρεξης και αύξησης σωματικού βάρους. Συχνά αναφέρθηκε επίσης διαταραχή λόγου. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της ολανζαπίνης με λίθιο ή divalproex, παρατηρήθηκε αύξηση  $\geq 7\%$  του βάρους σώματος από την αρχική εκτίμηση, 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 συσχετιστεί με αύξηση  $\geq 7\%$  από το αρχικό βάρος σώματος στο 39,9% των ασθενών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δε συνιστάται η χορήγηση της ολανζαπίνης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Παρ'όλο 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 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) σε σχέση με αυτούς σε βραχυχρόνια 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 ( $\geq 1/10$ )

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

#### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

*Πολύ συχνές:* Αύξηση του βάρους<sup>13</sup>, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων<sup>14</sup>, αύξηση της όρεξης.

*Συχνές:* Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης<sup>15</sup>.

#### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

*Πολύ συχνές:* Καταστολή (περιλαμβάνει: υπερυπνία, λήθαργο, υπνηλία).

**Διαταραχές του γαστρεντερικού**

Συχνές: Ξηροστομία.

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Πολύ συχνές: Αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT, AST, βλ. παράγραφο 4.4).

**Παρακλινικές Εξετάσεις**

Πολύ συχνές: Μειωμένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη GGT, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> Μετά τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία (μέση διάρκεια 22 ημέρες), η αύξηση σωματικού βάρους  $\geq 7\%$  από το αρχικό βάρος σώματος (κιλά) ήταν πολύ συχνή (40,6%), η αύξηση σωματικού βάρους  $\geq 15\%$  από το αρχικό βάρος σώματος ήταν συχνή (7,1%) και η αύξηση σωματικού βάρους  $\geq 25\%$  ήταν συχνή (2,5%). Με μακράς διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες), 89,4% παρουσίασαν αύξηση βάρους  $\geq 7\%$ , 55,3% παρουσίασαν αύξηση βάρους 15% και 29,1% παρουσίασαν αύξηση βάρους  $\geq 25\%$  από το αρχικό βάρος σώματος.

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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).

<sup>16</sup> Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος παρατηρήθηκαν σε 47,4% των εφήβων ασθενών.

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία****Σημεία και συμπτώματα**

Πολύ συχνά συμπτώματα της υπερδοσολογίας (συχνότητα εμφάνισης  $> 10\%$ ) περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, διέγερση/επιθετικότητα, δυσαρθρία, διάφορα εξωπυραμидικά συμπτώματα και μειωμένο επίπεδο συνείδησης που κυμαίνεται από καταστολή μέχρι κόμα.

Άλλα ιατρικώς σημαντικά επακόλουθα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν παραλήρημα, σπασμούς, κόμα, δυνατότητα εκδήλωσης Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου, αναπνευστική καταστολή, αναρρόφηση, υπέρταση ή υπόταση, καρδιακές αρρυθμίες ( $< 2\%$  των περιστατικών υπερδοσολογίας) και καρδιοπνευμονική ανακοπή. Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί κατά τη λήψη οξείας υπερδοσολογίας που δεν υπερβαίνει τα 450 mg, αλλά έχει επίσης αναφερθεί επιβίωση μετά από οξεία υπερδοσολογία με περίπου 2 g από στόματος ολανζαπίνης.

### Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την ολανζαπίνη. Δε συνιστάται η επαγωγή εμετού. Μπορεί να ενδείκνυται να εφαρμοσθούν οι καθιερωμένες διαδικασίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας (δηλ. πλύση στομάχου, χορήγηση ενεργού άνθρακα). Η ταυτόχρονη χορήγηση ενεργού άνθρακα αποδείχθηκε ότι μειώνει την από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ολανζαπίνης κατά 50 έως 60%.

Πρέπει να ξεκινά συμπτωματική θεραπεία και παρακολούθηση της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων σύμφωνα με την κλινική εικόνα, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας για την υπόταση και την κυκλοφορική κατέρρευση και πρέπει να υποστηρίζεται η αναπνευστική λειτουργία. Να μην χρησιμοποιείται επινεφρίνη, ντοπαμίνη ή άλλοι συμπαθομιμητικοί παράγοντες με δράση βήτα-αγωνιστών, δεδομένου ότι η βήτα αδρενεργική διέγερση μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση. Για να εντοπιστούν πιθανές αρρυθμίες απαιτείται καρδιαγγειακή παρακολούθηση. Μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής πρέπει να συνεχισθεί η στενή ιατρική παρακολούθηση και επιτήρηση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιψυχωσικά, διαζεπίνες, οξαζεπίνες, θειαζεπίνες και οξεπίνες  
Κωδικός ATC: N05A H03

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ολανζαπίνη είναι ένας αντιψυχωσικός, αντιμανιακός και σταθεροποιητικός της διάθεσης παράγων που διαθέτει ένα ευρύ φαρμακολογικό προφίλ σε αρκετά συστήματα υποδοχέων.

Σε προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη παρουσίασε ένα ευρύ φάσμα συγγενειών με υποδοχείς (Ki, <100 nM) όπως για τον υποδοχέα σεροτονίνης 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, για τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, για τους χολινεργικούς μουςκαρινικούς υποδοχείς m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>, για τον άλφα<sub>1</sub> αδρενεργικό υποδοχέα και για τους H<sub>1</sub> υποδοχείς της ισταμίνης. Μελέτες συμπεριφοράς σε πειραματόζωα με την ολανζαπίνη έδειξαν ότι παρατηρείται ανταγωνισμός των 5HT, των ντοπαμινεργικών και των χολινεργικών υποδοχέων που συμφωνεί με το προφίλ σύνδεσης με τους υποδοχείς. Σε *in vivo* μοντέλα, η ολανζαπίνη παρουσίασε μεγαλύτερη *in vitro* συγγένεια για τους 5HT<sub>2</sub> σεροτονινεργικούς υποδοχείς από ό,τι για τους D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και μεγαλύτερη δράση στους 5HT<sub>2</sub> από ό,τι στους D<sub>2</sub> υποδοχείς. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες κατέδειξαν ότι η ολανζαπίνη μείωσε εκλεκτικά την πυροδότηση των μεσομεταιχμιακών (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ είχε μικρή δράση στις οδούς του ραβδωτού σώματος (A9) που συμμετέχουν στην κινητική λειτουργία. Η ολανζαπίνη μείωσε εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, μια εξέταση που καταδεικνύει την αντιψυχωσική δράση, σε δόσεις χαμηλότερες εκείνων που προκαλούν καταληψία, σύμπτωμα που καταδεικνύει κινητικές παρενέργειες. Αντίθετα από κάποιους άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μια «αγχολυτική» εξέταση.

Σε εφ' άπαξ από του στόματος δόση (10 mg) σε μελέτη Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) σε υγιείς εθελοντές, η ολανζαπίνη προκάλεσε υψηλότερα επίπεδα κατάληψης του 5HT<sub>2A</sub> υποδοχέα από ό,τι του ντοπαμινεργικού D<sub>2</sub> υποδοχέα. Επιπλέον, σε ακτινοσκοπική μελέτη με τομογραφία εκπομπής φωτονίων (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT), σε σχιζοφρενείς ασθενείς, αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στην ολανζαπίνη είχαν χαμηλότερη κατάληψη των D<sub>2</sub> υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν αντιψυχωσικά και ρισπεριδόνη, ενώ παρουσίαζαν παρόμοιο προφίλ με τους ασθενείς που ανταποκρίνονταν στην κλοζαπίνη.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε δύο στις δύο κλινικές δοκιμές σύγκρισης με εικονικό φάρμακο και σε δύο στις τρεις κλινικές δοκιμές σύγκρισης με δραστικό φάρμακο με περισσότερους από 2.900 σχιζοφρενείς ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν τόσο θετικά όσο και αρνητικά συμπτώματα, η ολανζαπίνη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στα αρνητικά αλλά και στα θετικά συμπτώματα.

Σε μία πολυεθνική, διπλή - τυφλή, συγκριτική μελέτη για τη σχιζοφρένεια, τις σχιζοσυναισθηματικές και τις σχετικές διαταραχές, όπου εισήχθησαν 1.481 ασθενείς με διάφορους βαθμούς συσχετιζόμενων συμπτωμάτων κατάθλιψης (μέση τιμή έναρξης 16,6 στην Βαθμολογική Κλίμακα Κατάθλιψης Montgomery-Asberg), μία προοπτική δευτερεύουσα ανάλυση της αλλαγής στη Βαθμολογία Διάθεσης από την έναρξη μέχρι το τελικό σημείο κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση ( $P = 0,001$ ) που ευνοούσε την ολανζαπίνη (-6,0) έναντι της αλοπεριδόλης (-3,1).

Σε ασθενείς με μανία ή μικτό επεισόδιο διπολικής διαταραχής, η ολανζαπίνη έδειξε υπεροχή στην αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου και του βαλπροϊκού ημινατρίου (divalproex) στη μείωση των συμπτωμάτων μανίας σε διάστημα 3 εβδομάδων. Η ολανζαπίνη παρείχε επίσης συγκρίσιμα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας όσον αφορά στο ποσοστό ασθενών που παρουσίαζαν ύφεση των συμπτωμάτων της μανίας και της κατάθλιψης στις 6 και στις 12 εβδομάδες. Σε μελέτη συγχωρήγησης σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, η προσθήκη ολανζαπίνης 10 mg (συγχωρηγούμενη θεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό) οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση στα συμπτώματα μανίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό μετά από 6 εβδομάδες.

Σε μελέτη πρόληψης υποτροπής 12 μηνών σε ασθενείς με επεισόδια μανίας οι οποίοι επέτυχαν ύφεση ενώ ελάμβαναν ολανζαπίνη και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ολανζαπίνη ή εικονικό φάρμακο, η ολανζαπίνη παρουσίασε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στο κύριο τελικό σημείο της υποτροπής της διπολικής διαταραχής. Η ολανζαπίνη επίσης πλεονεκτούσε στατιστικά σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά στην πρόληψη είτε της υποτροπής της μανίας είτε της υποτροπής της κατάθλιψης.

Σε δεύτερη μελέτη πρόληψης της υποτροπής διάρκειας 12 μηνών σε ασθενείς με επεισόδια μανίας οι οποίοι είχαν επιτύχει ύφεση με συνδυασμό ολανζαπίνης και λιθίου και οι οποίοι στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ολανζαπίνη ή λίθιο σε μονοθεραπεία, η ολανζαπίνη δεν υστερούσε στατιστικά έναντι του λιθίου στο κύριο τελικό σημείο της υποτροπής της διπολικής διαταραχής (ολανζαπίνη 30,0%, λίθιο 38,3%,  $P = 0,055$ ).

Σε μία μελέτη 18 μηνών με συγχωρήγησης θεραπείας σε ασθενείς με επεισόδια μανίας ή μικτά επεισόδια, οι οποίοι είχαν σταθεροποιηθεί λαμβάνοντας ολανζαπίνη σε συνδυασμό με σταθεροποιητή της διάθεσης (λίθιο ή βαλπροϊκό), η μακροχρόνια συγχωρήγησης θεραπείας με ολανζαπίνη και λίθιο ή βαλπροϊκό δεν υπερέιχε στατιστικά σημαντικά έναντι της χορήγησης μονοθεραπείας με λίθιο η βαλπροϊκό στην καθυστέρηση της υποτροπής της διπολικής διαταραχής, που ορίζεται σύμφωνα με τα (διαγνωστικά) κριτήρια του συνδρόμου.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα ελεγχόμενα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) είναι περιορισμένα σε μικρής διάρκειας μελέτες για τη σχιζοφρένεια (6 εβδομάδες) και για τη μανία που σχετίζεται με διπολική διαταραχή τύπου I (3 εβδομάδες) και περιελάμβανε λιγότερους από 200 εφήβους. 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 (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερη στους εφήβους συγκριτικά με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενα δεδομένα για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας ή μακροχρόνιας ασφάλειας (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Οι πληροφορίες σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια περιορίζονται πρωτίστως στα μη ελεγχόμενα δεδομένα, ανοιχτού σχεδιασμού.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η ολανζαπίνη απορροφάται καλά μετά την από στόματος χορήγηση και φθάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 5 έως 8 ωρών. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την τροφή. Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση δεν έχει προσδιορισθεί.

### Κατανομή

Η σύνδεση της ολανζαπίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 93% έναντι του εύρους συγκέντρωσης περίπου 7 έως περίπου 1.000 ng/ml. Η ολανζαπίνη συνδέεται κυρίως με την λευκωματίνη και την άλφα<sub>1</sub>-οξύ-γλυκοπρωτεΐνη.

### Βιομετασχηματισμός

Η ολανζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από συζευκτικές και οξειδωτικές οδούς. Ο κύριος μεταβολίτης στην κυκλοφορία είναι το 10-N-γλυκουρονίδιο, το οποίο δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Τα κυτοχρώματα P450-CYP1A2 και P450-CYP2D6 συμβάλλουν στο σχηματισμό των N-απομεθύλο- και 2-υδροξυμεθύλο- μεταβολιτών, και οι δύο εκ των οποίων παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη *in vivo* φαρμακολογική δράση από ό,τι η ολανζαπίνη σε μελέτες σε πειραματόζωα. Η κύρια φαρμακολογική δραστηριότητα προέρχεται από τη μητρική ουσία, ολανζαπίνη.

### Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, η μέση τελική ημιπερίοδος ζωής αποβολής της ολανζαπίνης σε υγιείς εθελοντές ποικίλλει με βάση την ηλικία και το φύλο.

Σε υγιείς ηλικιωμένους (65 ετών και άνω) έναντι των μη ηλικιωμένων ασθενών, η μέση ημιπερίοδος ζωής ήταν παρατεταμένη (51,8 έναντι 33,8 ωρών) και η κάθαρση ήταν μειωμένη (17,5 έναντι 18,2 l/hr). Η φαρμακοκινητική διακύμανση που παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους βρίσκεται στο ίδιο εύρος όπως για τους μη ηλικιωμένους. Σε 44 ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας >65 ετών, η χορήγηση 5 έως 20 mg/ημέρα δε συσχετίστηκε με κανένα ιδιαίτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε γυναίκες έναντι ανδρών ασθενών, η μέση ημιπερίοδος ζωής αποβολής ήταν κάπως παρατεταμένη (36,7 έναντι 32,3 hr) και η κάθαρση μειωμένη (18,9 έναντι 27,3 l/hr). Ωστόσο, η ολανζαπίνη (5-20 mg) παρουσίασε συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας σε γυναίκες (n = 467) όπως και σε άνδρες ασθενείς (n = 869).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min) δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην μέση ημιπερίοδο ζωής αποβολής (37,7 έναντι 32,4 hr) ή στην κάθαρση (21,2 έναντι 25,0 l/hr) σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Μία μελέτη ισορροπίας μάζας έδειξε ότι περίπου το 57% της ραδιοσημασμένης ολανζαπίνης ανευρέθηκε στα ούρα, κυρίως στη μορφή μεταβολιτών.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Μία μικρή μελέτη για την επίδραση της διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας σε 6 άτομα με κλινικά σημαντική κίρρωση (Κατηγορία A (n = 5) και B (n = 1) κατά Childs Pugh) αποκάλυψε μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της από στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης (2,5 - 7,5 mg εφάπαξ δόση). Άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είχαν ελαφρώς αυξημένη συστηματική κάθαρση και ταχύτερο χρόνο ημιζωής αποβολής σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ηπατική δυσλειτουργία (n = 3). Υπήρχαν περισσότεροι καπνιστές μεταξύ των ατόμων με κίρρωση (4/6, 67%) από ό,τι μεταξύ των ατόμων χωρίς ηπατική δυσλειτουργία (0/3, 0%).

### Κάπνισμα

Σε μη καπνιστές έναντι καπνιστών ασθενών (άνδρες και γυναίκες), η μέση ημιπερίοδος ζωής αποβολής ήταν παρατεταμένη (38,6 έναντι 30,4 ωρών) και η κάθαρση ήταν μειωμένη (18,6 έναντι 27,7 l/hr).

Η κάθαρση της ολανζαπίνης από το πλάσμα είναι χαμηλότερη στους ηλικιωμένους έναντι των νεαρών ασθενών, σε γυναίκες έναντι ανδρών ασθενών και σε μη καπνιστές έναντι καπνιστών. Ωστόσο, ο βαθμός της επίπτωσης της ηλικίας, του φύλου ή του καπνίσματος στην κάθαρση της ολανζαπίνης και στην ημιπερίοδο ζωής είναι μικρός σε σύγκριση με τη συνολική διακύμανση μεταξύ των ατόμων.

Σε μία μελέτη σε Καυκάσιους, Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ των τριών πληθυσμών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι (ηλικίας 13 έως 17 ετών): Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης είναι παρόμοιες μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων. Στις κλινικές μελέτες, ο μέσος όρος έκθεσης στην ολανζαπίνη ήταν περίπου 27% υψηλότερος στους εφήβους. Οι δημογραφικές διαφορές μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων περιλαμβάνουν το μειωμένο κατά μέσο όρο βάρος σώματος, ενώ λιγότεροι έφηβοι ήταν καπνιστές. Οι παράγοντες αυτοί πιθανά συμβάλλουν στη μεγαλύτερη κατά μέσο όρο έκθεση που παρατηρήθηκε στους εφήβους.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφαλεία**

#### Οξεία τοξικότητα (μετά από εφ' άπαξ χορήγηση)

Τα σημεία της τοξικότητας μετά από στόματος χορήγηση σε τρωκτικά ήταν τα τυπικά των ισχυρών νευροληπτικών φαρμάκων: υποδραστηριότητα, κώμα, τρόμος, κλονικές κρίσεις, σιελόρροια και μείωση της αύξησης βάρους. Οι μέσες θανατηφόρες δόσεις ήταν περίπου 210 mg/kg (μύες) και 175 mg/kg (επίμυες). Οι σκύλοι ανέχθηκαν εφ' άπαξ από στόματος δόσεις μέχρι 100 mg/kg χωρίς θνησιμότητα. Τα κλινικά σημεία περιλάμβαναν καταστολή, αταξία, τρόμο, αυξημένη καρδιακή συχνότητα, δυσκολία στην αναπνοή, μείωση και ανορεξία. Σε πθήκους, εφ' άπαξ από στόματος δόσεις μέχρι 100 mg/kg οδήγησαν σε κατάπτωση και σε υψηλότερες δόσεις, σε μερική απώλεια της συνείδησης.

#### Τοξικότητα μετά από επανειλημμένες δόσεις

Σε μελέτες διάρκειας μέχρι 3 μηνών σε μύες και μέχρι 1 έτους σε επίμυες και σκύλους, οι κύριες ενέργειες ήταν καταστολή του ΚΝΣ, αντιχολινεργικές ενέργειες και περιφερικές αιματολογικές διαταραχές. Αναπτύχθηκε ανοχή στην καταστολή του ΚΝΣ. Οι παράμετροι αύξησης μειώθηκαν σε υψηλές δόσεις. Οι αναστρέψιμες ενέργειες που συμφωνούσαν με αύξηση των επιπέδων προλακτίνης σε επίμυες περιλάμβαναν μείωση του βάρους των ωοθηκών και της μήτρας και μορφολογικές μεταβολές στο επιθήλιο του κόλπου και στον μαστικό αδένα.

#### Αιματολογική τοξικότητα

Μεταβολές στις αιματολογικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν σε καθένα από τα είδη και συμπεριλάμβαναν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα λευκοκύτταρα της κυκλοφορίας σε ποντικούς και μη ειδικές μειώσεις στα λευκοκύτταρα της κυκλοφορίας σε αρουραίους. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν δεδομένα για κυτταροτοξικότητα στο μυελό των οστών. Σε λίγους σκύλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 8 ή 10 mg/kg/ημέρα αναπτύχθηκε αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία ή αναιμία (η ολική έκθεση στην ολανζαπίνη [περιοχή κάτω από την καμπύλη - AUC] είναι 12 έως 15 φορές υψηλότερη από εκείνη στον άνθρωπο όταν λαμβάνει δόση 12 mg). Σε κυτταροπενικούς σκύλους δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα πρόδρομα κύτταρα και υπερπλαστικά κύτταρα στον μυελό των οστών.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η ολανζαπίνη δεν είχε τερατογόνες δράσεις. Η καταστολή επηρέασε την ικανότητα ζευγαρώματος στους αρσενικούς επίμυες. Οι οιστρικοί κύκλοι επηρεάστηκαν σε δόσεις 1,1 mg/kg (τριπλάσια της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο) και οι αναπαραγωγικές παράμετροι επηρεάστηκαν στους επίμυες όταν χορηγήθηκαν 3 mg/kg (9 φορές η μέγιστη δόση που χορηγείται στον άνθρωπο). Στους απογόνους των επιμύων στους οποίους χορηγείται ολανζαπίνη, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου και παροδικές μειώσεις στα επίπεδα δραστηριότητας.

#### Μεταλλαξιogenese

Η ολανζαπίνη δεν ήταν μεταλλαξιogenος ή κλαστοgenος σε πλήρες φάσμα πρότυπων εξετάσεων που διεξήχθησαν, και οι οποίες περιελάμβαναν εξετάσεις μετάλλαξης βακτηρίων και *in vitro* και *in vivo* εξετάσεις σε θηλαστικά.

#### Καρκινοgenese

Με βάση τα αποτελέσματα μελετών σε μύες και επίμυες, το συμπέρασμα ήταν ότι η ολανζαπίνη δεν είναι καρκινοgenος.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg και 10 mg:

*Πυρήνας του δισκίου*

Λακτόζη (ως μονοϋδρική)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κροσποβιδόνη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Στεατικό μαγνήσιο

*Επικάλυψη δισκίου*

Πολυβινυλαλκοόλη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Τάλκης

#### 15 mg:

*Πυρήνας του δισκίου*

Λακτόζη (ως μονοϋδρική)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κροσποβιδόνη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Στεατικό μαγνήσιο

*Επικάλυψη δισκίου*

Πολυβινυλαλκοόλη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Τάλκης

Ινδικοκαρμίνιο (E 132) (περιέχει νάτριο)

#### 20 mg:

*Πυρήνας του δισκίου*

Λακτόζη (ως μονοϋδρική)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κροσποβιδόνη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Στεατικό μαγνήσιο

*Επικάλυψη δισκίου*

Πολυβινυλαλκοόλη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Τάλκης

Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E 172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

#### Φιάλη HDPE:

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 μήνες

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες διατήρησης.

Συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης HDPE:  
Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες (blisters) αλουμινίου/αλουμινίου και τοποθετούνται μέσα σε κουτί ή συσκευάζονται σε φιάλη HDPE με αφυγραντικό στο πόμα.

Μεγέθη συσκευασίας:

Κυψέλη (blister) των 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100, 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Φιάλες των 50, 100, 250, 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Αυστρία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Olanzapin/Sandoz 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 76802/19-10-2016  
Olanzapin/Sandoz 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 76803/19-10-2016  
Olanzapin/Sandoz 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 76804/19-10-2016  
Olanzapin/Sandoz 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 76805/19-10-2016  
Olanzapin/Sandoz 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 76806/19-10-2016  
Olanzapin/Sandoz 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 76807/19-10-2016

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Αυγούστου 2008  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Οκτωβρίου 2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**