

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

OZAPEX 5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
OZAPEX 7.5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
OZAPEX 10 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
OZAPEX 15 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
OZAPEX 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

OZAPEX 5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:  
Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 5 mg ολανζαπίνη  
Έκδοχα με γνωστή δράση: 76 mg λακτόζη και 0.096 mg λεκιθίνη (σόγια)/ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

OZAPEX 7.5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:  
Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 7.5 mg ολανζαπίνη  
Έκδοχα με γνωστή δράση: 114 mg λακτόζη και 0.144 mg λεκιθίνη (σόγια)/ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

OZAPEX 10 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:  
Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 10 mg ολανζαπίνη  
Έκδοχα με γνωστή δράση: 152 mg λακτόζη και 0.192 mg λεκιθίνη (σόγια)/ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

OZAPEX 15 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 15 mg ολανζαπίνη  
Έκδοχα με γνωστή δράση: 228 mg λακτόζη και 0.288 mg λεκιθίνη (σόγια)/ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

OZAPEX 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 20 mg ολανζαπίνη  
Έκδοχα με γνωστή δράση: 304 mg λακτόζη και 0.384 mg λεκιθίνη (σόγια)/ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

OZAPEX 5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:  
Λευκά, στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία με διάμετρο 8.1mm±0.1mm και πάχος 3.1mm±0.2mm.

OZAPEX 7.5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:

Λευκά, στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία με διάμετρο 9.1mm±0.1mm και πάχος 3.8mm±0.2mm.

OZAPEX 10 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκά, στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία με διάμετρο 10.1mm±0.1mm και πάχος 4.1mm±0.2mm.

OZAPEX 15 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Ανοιχτόχρωμα γαλάζια, στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία με διάμετρο 16.1mm±0.1mm x 7.7mm±0.1mm και πάχος 3.9mm±0.2mm.

OZAPEX 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Ροζ, στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία με διάμετρο 16.1mm±0.1mm x 7.7mm±0.1mm και πάχος 4.9mm±0.2mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ενήλικες

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας.

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

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

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Ενήλικες

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

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

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

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

#### Ειδικό πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

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

### Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

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

### Καπνιστές

Η δοσολογία έναρξης και το δοσολογικό εύρος δεν απαιτείται, συνήθως, να τροποποιούνται σε μη καπνιστές σε σχέση με καπνιστές. Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να ενισχυθεί από το κάπνισμα. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των ασθενών και μία αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης μπορεί να γίνει εάν κριθεί απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

(Βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2)

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

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

### Ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς

Η ολανζαπίνη δεν 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 (μέσης ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της επίπτωσης θανάτου στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη συγκριτικά με εκείνη για τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo) (3,5% έναντι 1,5% αντιστοίχως). Η υψηλότερη επίπτωση θανάτου δεν σχετιζόταν με τη δοσολογία της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση 4,4 mg) ή τη διάρκεια της αγωγής. Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να προδιαθέτουν τον πληθυσμό αυτό των ασθενών σε αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν: ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, πλημμελής θρέψη και αφυδάτωση, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία από ή χωρίς εισρόφιση) ή 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., εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), περιλαμβανομένων εκείνων με θανατηφόρα έκβαση. Παρατηρήθηκε μία τριπλάσια αύξηση σε CVAE σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (1,3% έναντι 0,4% αντιστοίχως).

Όλοι οι ασθενείς σε θεραπεία με ολανζαπίνη και εικονικό φάρμακο (placebo) που εμφάνισαν CVAE, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Ηλικία > 75 ετών και αγγειακού/μικτού τύπου άνοια διαπιστώθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη CVAE που σχετίζεται με την αγωγή με ολανζαπίνη. Η αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης δεν έχει διαπιστωθεί στις δοκιμές αυτές.

#### Νόσος του Parkinson

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

#### Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS)

Το NMS είναι μία δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, η οποία σχετίζεται 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 αυτόνομου νευρικού συστήματος (ακανόνιστος 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 φαρμάκων, περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Υπεργλυκαιμία και διαβήτης

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

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

#### Αντιχολινεργική δραστηριότητα

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

#### Ηπατική λειτουργία

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

#### Ουδετεροπενία

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

#### Διακοπή της θεραπείας

Οξεία συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία, ή έμετος έχουν αναφερθεί σπάνια (> 0,01 % και < 0,1 %) όταν η ολανζαπίνη διακόπτεται αιφνίδια.

#### QT διάστημα

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

#### Θρομβοεμβολή

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

#### Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ

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

#### Επιληπτικές κρίσεις

Η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς με παράγοντες οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν μείωση της επιληπτικής ουδού. Οι επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί όχι συχνά σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη. Στις

περισσότερες των περιπτώσεων αυτών, ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί.

#### Όψιμη Δυσκινησία

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

#### Ορθοστατική υπόταση

Ορθοστατική υπόταση παρατηρήθηκε όχι συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Συνιστάται η αρτηριακή πίεση να μετράται περιοδικά σε ασθενείς 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 μέλετη παρατήρησης της ομάδας των ατύπων αντιψυχωτικών, ο πιθανός κίνδυνος του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη, ήταν περίπου διπλάσιος του κινδύνου σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή με αντιψυχωτικά. Στη μελέτη, ο κίνδυνος από την αγωγή με ολανζαπίνη ήταν συγκρίσιμος με τον κίνδυνο από την αγωγή με άτυπα αντιψυχωτικά που περιλαμβάνονταν στη συγκεντρωτική ανάλυση.

#### 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. (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

#### Λακτόζη

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

#### Λεκιθίνη (σόγια)

Εάν κάποιος ασθενής είναι υπερευαίσθητος στα φιστίκια ή στη σόγια, δεν πρέπει να χρησιμοποιήσει αυτό το φάρμακο.

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### Δυνητικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη

Επειδή η ολανζαπίνη μεταβολίζεται μέσω του CYP1A2, οι ουσίες που προκαλούν επαγωγή ή αναστολή ειδικά του ισοενζύμου αυτού, ενδέχεται να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης.

#### Επαγωγή του CYP1A2

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

#### Αναστολή του CYP1A2

Η φλουβοξαμίνη, ένας ειδικός αναστολέας του CYP1A2, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει σημαντικά τον μεταβολισμό της ολανζαπίνης. Η μέση αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης (C<sub>max</sub>) της ολανζαπίνης, μετά τη χορήγηση της φλουβοξαμίνης, ήταν 54 % σε γυναίκες καπνιστές και 77 % σε άνδρες καπνιστές. Η μέση αύξηση της AUC της ολανζαπίνης ήταν 52 % και 108 %, αντίστοιχα. Η χορήγηση μικρότερης δόσης έναρξης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φλουβοξαμίνη ή άλλους αναστολείς του CYP1A2, όπως η σιπροφλοξασίνη. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας με έναν αναστολέα του CYP1A2, το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ολανζαπίνης θα πρέπει να εξετάζεται.

#### Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας

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

Φλουοξετίνη (αναστολέας του CYP2D6), εφάπαξ δόσεις αντιόξινου (αργιλίου, μαγνησίου) ή σιμετιδίνη, δεν έχουν αναφερθεί να επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης.

#### Δυνητικές επιδράσεις της ολανζαπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

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

Κατά την παρακολούθηση των επιπέδων πλάσματος του βαλπροϊκού δεν παρουσιάστηκε ανάγκη προσαρμογής της δόσης του βαλπροϊκού, μετά την έναρξη της συγχορήγησης της 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### QTc διάστημα

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

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

#### Κύηση

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

Τα νεογέννητα βρέφη που εκτίθενται σε αντιψυχωτικά (περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορούν να ποικίλουν



σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρταση, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή στη σίτιση. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

#### Θηλασμός

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

#### Γονιμότητα

Επιδράσεις στη γονιμότητα δεν είναι γνωστές (βλέπε παράγραφο 5.3 για προκλινικές πληροφορίες)

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

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη 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 (βλέπε παράγραφο 4.4), γλυκοζουρία, αυξημένη όρεξη, ζάλη, ακαθυσία, παρκινσονισμός, λευκοπενία, ουδετεροπενία (βλέπε παράγραφο 4.4), δυσκινησία, ορθοστατική υπόταση, αντιχολινεργικές επιδράσεις, παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (βλέπε παράγραφο 4.4), εξάνθημα, εξασθένηση, κόπωση πυρεξία, αρθραλγία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, υψηλή γάμμα 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).

<i>Πολύ συχνές</i>	<i>Συχνές</i>	<i>Όχι συχνές</i>	<i>Σπάνιες</i>	<i>Μη γνωστές</i>
	<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>			
	Ηωσινοφιλία Λευκοπενία <sup>10</sup> Ουδετεροπενία <sup>10</sup>		Θρομβοκυτοπενία <sup>11</sup>	
	<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			
		Υπερευαισθησία <sup>11</sup>		
	<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>			
Αύξηση βάρους <sup>1</sup>	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης <sup>2,3</sup> Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης <sup>4</sup> Αυξημένα επίπεδα	Εμφάνιση ή παρόξυνση διαβήτη που περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κώμα	Υποθερμία <sup>12</sup>	

	τριγλυκεριδίων <sup>2,5</sup> Γλυκοζουρία Αύξηση της όρεξης	περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιστατικών (βλέπε παράγραφο 4.4) <sup>11</sup>		
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>				
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> Βραδυκινησία <sup>11</sup>  Αμνησία <sup>9</sup>  Δυσαρθρία  Τραύλισμα <sup>11</sup>  Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών <sup>11</sup>	Νευροληπτικό Κακόηθε Σύνδρομο (NMS) (βλέπε παράγραφο 4.4) <sup>12</sup> Συμπτώματα διακοπής <sup>7,12</sup>	
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>				
		Βραδυκαρδία Παράταση του διαστήματος QTc (βλέπε παράγραφο 4.4)	Κοιλιακή ταχυκαρδία/ μαρμαρυγή, αιφνίδιος θάνατος (βλέπε παράγραφο 4.4)- <sup>11</sup>	
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>				
Ορθοστατική υπόταση <sup>10</sup>		Θρομβοεμβολή (περιλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της θρόμβωσης των εν των βάθει φλεβών) (βλ. παράγραφο 4.4)		
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>				
		Επίσταξη <sup>9</sup>		
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>				
	Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων δυσκοιλότητα και ξηροστομία.	Διάταση της κοιλίας <sup>9</sup> Υπερέκκριση σιέλου <sup>11</sup>	Παγκρεατίτιδα <sup>11</sup>	
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>				

	Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT, AST), ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)		Ηπατίτιδα περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης) <sup>11</sup>	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>				
	Εξάνθημα	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Αλωπεκία		Αντίδραση στο Φάρμακο με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)
	Αρθραλγία <sup>9</sup>		Ραβδομύωση <sup>11</sup>	
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>				
		Ακράτεια ούρων Κατακράτηση ούρων Δυσκολία στην ούρηση <sup>11</sup>		
<b>Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου</b>				
				Σύνδρομο απόσυρσης φαρμάκου των νεογνών (βλέπε παράγραφο 4.6)
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>				
	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>
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>				
	Εξασθένιση, Κόπωση, Οίδημα, Πυρεξία <sup>10</sup>			
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>				
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος <sup>8</sup>	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση <sup>10</sup> Υψηλή κρεατινική φωσφοκινάση <sup>11</sup> Υψηλή γάμμα γλνταμυλτρανσφεράση <sup>10</sup> Υψηλό ουρικό οξύ <sup>10</sup>	Αυξημένη ολική χολερυθρίνη		

<sup>1</sup>Κλινικά σημαντική αύξηση βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις κατηγορίες με αρχική εκτίμηση Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Μετά τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία (μέση διάρκεια 47 ημέρες), 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 (< 5.17mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 6.2mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης νηστείας από οριακά κατά την αρχική εκτίμηση (≥ 5.17-< 6.2mmol/l) σε υψηλά (≥ 6.2mmol/l).

<sup>4</sup>Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση (<5.56 mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 7 mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στη γλυκόζη νηστείας από οριακά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση (≥ 5.56 - < 7 mmol/l) σε υψηλά (≥ 7 mmol/l).

<sup>5</sup>Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση (<1.69 mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 2.26 mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστείας από οριακά στην αρχική εκτίμηση (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) σε υψηλά (≥ 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 μία χαμηλότερη επίπτωση παρκινσονισμού, ακαθησίας και δυστονίας συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν τιτλοποιούμενες δόσεις αλοπεριδόλης. Λόγω έλλειψης λεπτομερούς πληροφόρησης για το προϋπάρχον εξατομικευμένο ιστορικό οξέων και όψιμων εξωπυραμιδικών κινητικών διαταραχών, δεν είναι δυνατόν επί του παρόντος να αποδειχθεί ότι η ολανζαπίνη προκαλεί λιγότερη όψιμη δυσκινησία και/ή άλλα όψιμα εξωπυραμιδικά 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. Γενικά σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη οι δυνητικά συσχετιζόμενες με την αγωγή κλινικές εκδηλώσεις, που αφορούσαν τους μαστούς και την εμμηνόρροια (π.χ. αμηνόρροια, διόγκωση των μαστών, γαλακτόρροια σε γυναίκες και γυναικομαστία/ διόγκωση των μαστών στους άνδρες) δεν ήταν συχνές. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν τη σεξουαλική λειτουργία (π.χ. στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες και μειωμένη γενετήσια ορμή και στα δύο φύλα) και που δυνητικά συσχετίζονται με την αγωγή, παρατηρήθηκαν συχνά.

<sup>9</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε σε κλινικές μελέτες, στην Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

<sup>10</sup> Όπως αξιολογήθηκε από μετρήσιμες τιμές σε κλινικές μελέτες, στην Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

<sup>11</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε βάσει αυθόρμητων αναφορών, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συχνότητα που προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

<sup>12</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε βάσει αυθόρμητων αναφορών, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συχνότητα που προσδιορίστηκε στο ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95%, χρησιμοποιώντας την Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

#### Μακράς-διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδων)

Η αναλογία των ασθενών που είχαν σοβαρές και κλινικά σημαντικές αλλαγές όσον αφορά την αύξηση σωματικού βάρους, τη γλυκόζη, την ολική LDL/HDL χοληστερόλη ή τα τριγλυκερίδια, αυξήθηκε με

τη πάροδο του χρόνου. Σε ενήλικες ασθενείς που συμπλήρωσαν 9-12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός αύξησης της μέσης τιμής της γλυκόζης του αίματος επιβραδύνθηκε μετά από περίπου 4-6 μήνες.

#### Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

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

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χορήγηση της ολανζαπίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Παρόλο που δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σχεδιασμένες για να συγκρίνουν τους εφήβους με τους ενήλικες, τα δεδομένα από δοκιμές 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 ενήλικους ασθενείς ή μόνο τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμων κλινικών δοκιμών με εφήβους ασθενείς. Κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ( $\geq 7\%$ ) παρατηρήθηκε πιο συχνά στην ομάδα των εφήβων ασθενών σε σύγκριση με τους ενήλικες με συγκρίσιμη έκθεση στο φάρμακο. Το ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους και η αναλογία των εφήβων ασθενών που παρουσίασαν κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με μακράς διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες) από ότι στους ασθενείς με βραχείας διάρκειας έκθεση.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (>1/100 έως < 1/10).

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

**Πολύ συχνές:** Αύξηση σωματικού 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 (συμπεριλαμβάνει: υπερυπνία, λήθαργος, υπνηλία).

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

**Συχνές:** Ξηροστομία

#### **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

**Πολύ συχνές:** Αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT/AST; βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **Έρευνες**

**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), πολύ συχνή ήταν η αύξηση σωματικού βάρους  $\geq 7\%$  από το αρχικό βάρος σώματος (κιλά) (40,6 %), συχνή ήταν η αύξηση βάρους  $\geq 15\%$  από το αρχικό βάρος σώματος (7,1 %) και  $\geq 25\%$  ήταν συχνή (2,5 %). Με τη μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες), 89,4 % είχαν αύξηση βάρους  $\geq 7\%$ , 55.3 % είχαν αύξηση βάρους  $\geq 15\%$  και 29.1 % αυτών είχε αύξηση  $\geq 25\%$  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 Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

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

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

### Αντιμετώπιση

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

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Στις προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη έδειξε χημική συγγένεια ( $K_i < 100$  nM) για ευρύ φάσμα υποδοχέων όπως οι υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, οι υποδοχείς της ντοπαμίνης D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, οι χολινεργικοί μουςκαρινικοί υποδοχείς M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, οι αδρενεργικοί υποδοχείς α<sub>1</sub> και οι υποδοχείς της ισταμίνης H<sub>1</sub>. Οι μελέτες συμπεριφοράς σε ζώα με την ολανζαπίνη έδειξαν 5-HT, ντοπαμινικό και χολινεργικό ανταγωνισμό, συμβατό με το προφίλ σύνδεσης υποδοχέων του φαρμάκου. Η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερη *in vitro* συγγένεια για τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT<sub>2</sub> παρά για τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D<sub>2</sub> και μεγαλύτερη 5-HT<sub>2</sub> παρά D<sub>2</sub> δραστηριότητα σε *in vivo* μοντέλα (πρότυπα). Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ολανζαπίνη εκλεκτικά μείωσε το ρυθμό πυροδότησης των μεσομεταιχμιακών (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ έχει μικρή επίδραση στη ραβδωτή οδό (A9) η οποία εμπλέκεται στην κινητική λειτουργία. Η ολανζαπίνη μείωσε μια εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, δοκιμασία ενδεικτική αντιψυχωτικής δραστηριότητας, σε δόσεις μικρότερες από αυτές που προκαλούν καταληψία, μια δράση ενδεικτική κινητικών παρενεργειών. Αντίθετα προς άλλους αντιψυχωτικούς παράγοντες, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μια “αγχολυτική” δοκιμασία.

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

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

Σε μια πολυεθνική, διπλή-τυφλή, συγκριτική μελέτη σχιζοφρένειας, σχιζοσυναισθηματικών και συναφών διαταραχών, η οποία περιελάμβανε 1.481 ασθενείς με ποικίλου βαθμού συνοδά καταθλιπτικά συμπτώματα (μέση βαθμολογία κατά την εισαγωγή στην μελέτη 16,6 στην Κλίμακα Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), μία προοπτική δευτερογενής ανάλυση της μεταβολής της συναισθηματικής βαθμολογίας από την αρχική εκτίμηση ως το καταληκτικό της σημείο έδειξε

στατιστικά σημαντική υπεροχή ( $p=0,001$ ) στους ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη (-6,0) συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν αλοπεριδόλη (-3,1).

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

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

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

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεδομένα ελεγχόμενης αποτελεσματικότητας σε έφηβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) προέρχονται από μικρές 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 έφηβους. Η ολανζαπίνη χορηγήθηκε με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα με δόση έναρξης 2.5 που κυμάνθηκε έως και 20 mg/ημερησίως. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με ολανζαπίνη, οι έφηβοι παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους σε σύγκριση με τους ενήλικες. Το μέγεθος των αλλαγών στις τιμές νηστείας της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της προλακτίνης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερη στους έφηβους συγκριτικά με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενα δεδομένα για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας ή δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Πληροφορίες σχετικά με μακροχρόνια ασφάλεια προέρχονται κυρίως από ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενα δεδομένα.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η ολανζαπίνη απορροφάται καλά μετά την χορήγηση από του στόματος και τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 5-8 ωρών. Η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορήγησης σχετικά με αυτή της ενδοφλέβιας δεν έχει προσδιορισθεί.

### Κατανομή



Το ποσοστό σύνδεσης της ολανζαπίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 93 % με εύρος συγκέντρωσης 7 έως 1.000 ng/ml περίπου. Η ολανζαπίνη συνδέεται κυρίως με τη λευκοματίνη και την α<sub>1</sub> όξινη- γλυκοπρωτεΐνη.

#### Βιομετασχηματισμός

Η ολανζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω οδών σύζευξης και οξειδωσης. Ο κύριος μεταβολίτης στο αίμα είναι το 10-N-γλυκουρονίδιο, το οποίο δε διαπερνά τον αιμο-εγκεφαλικό φραγμό. Τα κυτοχρώματα P450-CYP1A2 και P450-CYP2D6 συνεισφέρουν στο σχηματισμό των N-δεσμεθυλ και 2-υδροξυμεθυλ μεταβολιτών, οι οποίοι εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη *in vivo* φαρμακολογική δραστηριότητα από την ολανζαπίνη σε μελέτες ζώων. Η κύρια φαρμακολογική δράση οφείλεται στη μητρική ουσία, την ολανζαπίνη.

#### Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολανζαπίνης, η μέση τελική ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης σε υγιή άτομα ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

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

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

#### Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

Η κάθαρση πλάσματος ολανζαπίνης είναι μικρότερη στα ηλικιωμένα σε σύγκριση με νεαρά άτομα, στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, και στους μη καπνιστές σε σύγκριση με τους καπνιστές. Εν τούτοις, το μέγεθος της επίδρασης της ηλικίας, του φύλου ή του καπνίσματος στην κάθαρση και την περίοδο ημιζωής της ολανζαπίνης είναι μικρό σε σύγκριση με τη γενική διακύμανση μεταξύ των διαφόρων ασθενών.

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι (ηλικίας 13 έως 17 ετών): Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης είναι παρόμοιες μεταξύ των εφήβων και των ενήλικων. 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 συμβάλουν στη μεγαλύτερη κατά μέσο όρο έκθεση που παρατηρήθηκε στους εφήβους.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Οξεία (εφάπαξ- δόσης) τοξικότητα

Τα σημεία της από του στόματος τοξικότητας στα τρωκτικά ήταν χαρακτηριστικά των ισχυρών αντιψυχωτικών φαρμάκων: μείωση της δραστηριότητας, κόμα, τρόμος, κλονικοί σπασμοί, σιελόρροια και μείωση του σωματικού βάρους. Οι μέσες θανατηφόρες δόσεις ήταν περίπου 210 mg/kg (σε ποντικούς) και 175 mg/kg (σε αρουραίους). Μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg έγιναν ανεκτές σε κύνες χωρίς την εμφάνιση θανάτων. Τα κλινικά σημεία περιλάμβαναν καταστολή, αταξία, τρόμο, αύξηση του καρδιακού ρυθμού, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Σε πιθήκους, εφάπαξ μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν πλήρη κατάπτωση και σε υψηλότερες δόσεις, μερική απώλεια της συνείδησης.

#### Τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις

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

#### Αιματολογική τοξικότητα

Επιδράσεις στις αιματολογικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν σε όλα τα είδη ζώων, συμπεριλαμβανόμενων των δόσοεξαρτώμενων μειώσεων των τιμών των λευκών αιμοσφαιρίων σε ποντικούς και των μη ειδικών μειώσεων των τιμών λευκών αιμοσφαιρίων σε αρουραίους. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κυτταροτοξικότητα στο μυελό των οστών. Αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία ή αναιμία παρατηρήθηκαν σε ορισμένους κύνες που έλαβαν δόσεις 8 ή 10 mg/kg/ημερησίως (συνολική έκθεση σε ολανζαπίνη [AUC] ήταν 12 - 15πλάσια αυτής του ανθρώπου που έλαβε δόση 12 mg ολανζαπίνης). Σε κύνες που έπασχαν από κυτταροπενία, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα προγεννητικά (αρχέγονα) κύτταρα και στα κύτταρα πολλαπλασιασμού του μυελού των οστών.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

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

#### Μεταλλαξιγένεση

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

#### Καρκινογένεση

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

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 6.1 Κατάλογος εκδόχων

### *Περιεχόμενο δισκίου*

Μονοϋδρική λακτόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Κροσποβιδόνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Ταλκ  
Στεατικό μαγνήσιο

### *Επικάλυψη δισκίου*

OZAPEX 5, 7.5 και 10 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:

Λεκιθίνη (soya) (E322)  
Πολυβινυλική αλκοόλη  
Ταλκ  
Διοξείδιο του Τιτανίου (E171)  
Ξανθακικό κόμμι (E415)

OZAPEX 15 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:

Λεκιθίνη (soya) (E322)  
Πολυβινυλική αλκοόλη  
Ταλκ  
Διοξείδιο του Τιτανίου (E171)  
Ξανθακικό κόμμι (E415)  
FD&C blue#2/Indigo carmine aluminium lake (E 132)  
Iron oxide yellow (E 172)  
Iron oxide black (E 172)

OZAPEX 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:

Λεκιθίνη (soya) (E322)  
Πολυβινυλική αλκοόλη  
Ταλκ  
Διοξείδιο του Τιτανίου (E171)  
Ξανθακικό κόμμι (E415)  
Iron oxide red (E 172)  
Iron oxide yellow (E 172)  
Iron oxide black (E 172)

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

## 6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

OZAPEX 5, 7.5, 15 και 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:

Περιέκτες PA/ALL/PVC-aluminium (κυψέλες blister) σε χάρτινα κουτιά των 28, 35, 56 ή 70 δισκίων ανά συσκευασία.

ΟΖΑΡΕΧ 10 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:  
Περιέκτες PA/ALL/PVC-aluminium (κυψέλες blister) σε χάρτινα κουτιά των 7, 28, 35, 56 ή 70  
δισκίων ανά συσκευασία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

**PHARMATHEN INVESTMENTS GROUP LIMITED ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ ΑΕΒΕ**  
Κρήτης 32, Papachristoforou Building, 4ος όροφος  
Λεμεσός, ΚΥΠΡΟΣ

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

13977/4-3-2010  
13978/4-3-2010  
13980/4-3-2010  
13981/4-3-2010  
13982/4-3-2010

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

1<sup>η</sup> έγκριση: 4-3-2010

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