

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Olmyzem® ODT 5 mg
Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Olmyzem® ODT 10 mg
Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Olmyzem® ODT 15 mg
Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Olmyzem® ODT 20 mg

ολανζαπίνη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία Olmizem® ODT 5 mg
Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία Olmizem® ODT 10 mg
Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία Olmizem® ODT 15 mg
Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία Olmizem® ODT 20 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο περιέχει 5 mg, 10 mg, 15 mg ή 20 mg ολανζαπίνης.

Έκδοχα: ασπαρτάμη (E951) 2,8 mg, 5,6 mg, 8,4 mg και 11,2 mg αντίστοιχα.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο.

Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Olmizem® ODT 5 mg:
Στρογγυλό, αμφίκυρτο, κίτρινο δισκίο, διαμέτρου 6 mm που φέρει την ένδειξη «O» στη μία όψη.

Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Olmizem® ODT 10 mg:
Στρογγυλό, αμφίκυρτο, κίτρινο δισκίο, διαμέτρου 8 mm που φέρει την ένδειξη «O1» στη μία όψη.

Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Olmizem® ODT 15 mg:
Στρογγυλό, αμφίκυρτο, κίτρινο δισκίο, διαμέτρου 9 mm που φέρει την ένδειξη «O2» στη μία όψη.

Διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Olmizem® ODT 20 mg:
Στρογγυλό, αμφίκυρτο, κίτρινο δισκίο, διαμέτρου 10 mm που φέρει την ένδειξη «O3» στη μία όψη.

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 συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία.

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

Σε ασθενείς, το επεισόδιο μανίας των οποίων ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με ολανζαπίνη, η ολανζαπίνη ενδείκνυται για την πρόληψη υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (βλ. ενότητα 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

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

Επεισόδιο μανίας: Η αρχική δόση είναι 15 mg ως εφάπαξ ημερήσια δόση σε μονοθεραπεία ή 10 mg ημερησίως σε συνδυασμένη θεραπεία (βλ. ενότητα 5.1).

Πρόληψη υποτροπής στη διπολική διαταραχή: Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 10 g/ημέρα. Για ασθενείς που έχουν λάβει ολανζαπίνη για τη θεραπεία επεισοδίου μανίας, συνεχίστε τη θεραπεία για την πρόληψη υποτροπής στην ίδια δόση. Εάν παρουσιαστεί νέο επεισόδιο μανίας, μεικτό επεισόδιο ή επεισόδιο κατάθλιψης, η θεραπεία με ολανζαπίνη πρέπει να συνεχιστεί (με βελτιστοποίηση της δόσης, κατά περίπτωση), με συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων διάθεσης, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Κατά τη θεραπεία για την πρόληψη σχιζοφρένειας, επεισοδίου μανίας και υποτροπής στη διπολική διαταραχή, η ημερήσια δόση μπορεί να αναπροσαρμοστεί μετέπειτα με βάση την μεμονωμένη κλινική κατάσταση μέσα στο εύρος 5-20 mg/ημέρα. Αύξηση της δόσης μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη αρχική δόση συνιστάται μόνο μετά από κατάλληλη κλινική επαναξιολόγηση και πρέπει γενικώς να πραγματοποιείται σε διαστήματα τουλάχιστον 24 ωρών. Η ολανζαπίνη μπορεί να χορηγείται χωρίς αναφορά σε γεύματα, καθώς η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από το φαγητό. Η βαθμιαία μείωση της δόσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διακοπή της ολανζαπίνης.

Το διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Olmizem® ODT πρέπει να τοποθετείται στο στόμα, όπου θα διαλυθεί ταχέως στο σάλιο, ώστε να μπορεί εύκολα να καταποθεί. Εναλλακτικά, μπορεί να διαλυθεί σε ένα γεμάτο ποτήρι νερό αμέσως πριν από τη χορήγηση.

Το διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο ολανζαπίνης είναι βιοϊσοδύναμο με συμβατικά δισκία ολανζαπίνης, με παρόμοιο ποσοστό και βαθμό απορρόφησης. Έχει την ίδια δοσολογία και συχνότητα χορήγησης με τα συμβατικά δισκία ολανζαπίνης. Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία ολανζαπίνης μπορούν να χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική σε συμβατικά δισκία ολανζαπίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Σε βραχυχρόνιες μελέτες εφήβων ασθενών έχει αναφερθεί μεγαλύτερο μέγεθος αύξησης του σωματικού βάρους, αλλαγές στα λιπίδια και την προλακτίνη σε σχέση με μελέτες σε ενήλικους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Χαμηλότερη αρχική δόση (5 mg/ημέρα) δεν ενδείκνυται συνήθως, αλλά πρέπει να χορηγείται για εκείνους ηλικίας 65 και άνω, όταν το επιβάλλουν κλινικοί παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία

Για αυτούς τους ασθενείς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη χαμηλότερη αρχική δόση (5 mg). Σε περιπτώσεις μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας (κίρρωση, Child-Pugh Κατηγορία A ή B), η αρχική δόση πρέπει να είναι 5 mg και να αυξάνεται μόνο με προσοχή.

Φύλο

Η αρχική δόση και το εύρος δόσης συνήθως δεν χρειάζεται να αλλάζουν για γυναίκες ασθενείς σε σχέση με άνδρες ασθενείς.

Καπνιστές

Η αρχική δόση και το εύρος δόσης συνήθως δεν χρειάζεται να αλλάζουν για μη καπνιστές ασθενείς σε σχέση με καπνιστές.

Όταν είναι παρόντες περισσότεροι από έναν παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε βραδύτερο μεταβολισμό (γυναικείο φύλο, γηριατρική ηλικία, κατάσταση μη καπνίσματος), πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της αρχικής δόσης. Η κλιμάκωση της δόσης, όταν ενδείκνυται, πρέπει να είναι συντηρητική σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε περιπτώσεις στις οποίες αυξήσεις της δόσης της τάξεως των 2,5 mg θεωρούνται απαραίτητες, πρέπει να χρησιμοποιούνται συμβατικά δισκία ολανζαπίνης.

(Βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2.)

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
Ασθενείς με γνωστό κίνδυνο εμφάνισης γλαυκώματος στενής γωνίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη θεραπεία με αντιψυχωσικά, η βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς μπορεί να χρειαστεί αρκετές ημέρες έως ορισμένες εβδομάδες. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Σχετιζόμενη με άνοια ψύχωση ή/και διαταραχές της συμπεριφοράς

Η ολανζαπίνη δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της σχετιζόμενης με άνοια ψύχωσης ή/και διαταραχές της συμπεριφοράς και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών λόγω αύξησης της θνησιμότητας και του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (διάρκειας 6-12 εβδομάδων) με ηλικιωμένους ασθενείς (μέση ηλικία 78 έτη) με σχετιζόμενη με άνοια ψύχωση ή/και διαταραχές της συμπεριφοράς, υπήρχε διπλάσια αύξηση της επίπτωσης θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3,5 % έναντι 1,5 % αντίστοιχα). Η υψηλότερη επίπτωση θανάτου δεν συνδέθηκε με τη δόση της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση 4,4 mg) ή τη διάρκεια της θεραπείας. Στους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να προδιαθέτουν αυτόν τον πληθυσμό ασθενών για αυξημένη θνησιμότητα, συμπεριλαμβάνεται η ηλικία >65 ετών, η δυσφαγία, η καταστολή, ο υποσιτισμός και η αφυδάτωση, οι πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία με ή χωρίς αναρρόφηση) ή η παράλληλη χρήση βενζοδιαζεπινών. Ωστόσο, η επίπτωση θανάτου ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Στις ίδιες κλινικές μελέτες αναφέρθηκαν αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες (καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδική ισχαιμική κρίση), συμπεριλαμβανομένων θανάτων. Υπήρχε τριπλάσια αύξηση των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1,3 % έναντι 0,4 % αντίστοιχα). Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη και εικονικό φάρμακο, οι οποίοι παρουσίασαν καρδιαγγειακό επεισόδιο, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Η ηλικία >75 ετών και η αγγειακού/μεικτού τύπου άνοια αναγνωρίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τη θεραπεία με ολανζαπίνη. Η αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης δεν τεκμηριώθηκε σε αυτές τις μελέτες.

Νόσος του Parkinson

Η χρήση της ολανζαπίνης στη θεραπεία της σχετιζόμενης με αγωνιστές ντοπαμίνης ψύχωσης σε ασθενείς με νόσο του Parkinson δεν συνιστάται. Σε κλινικές μελέτες, επιδείνωση της συμπτωματολογίας του Parkinson και ψευδαισθήσεις αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνότερα σε σχέση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8) και η ολανζαπίνη δεν ήταν αποτελεσματικότερη σε σχέση με εικονικό φάρμακο στην αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων. Σε αυτές τις μελέτες, ζητήθηκε από τους ασθενείς να είναι σταθεροί στην κατώτατη αποτελεσματική δόση φαρμακευτικών προϊόντων κατά της νόσου του Parkinson (αγωνιστής ντοπαμίνης) και να παραμείνουν στα ίδια φαρμακευτικά προϊόντα κατά της νόσου του Parkinson και στις ίδιες δόσεις καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η ολανζαπίνη ξεκίνησε στα 2,5 mg/ημέρα και τιτλοποιήθηκε το πολύ στα 15 mg/ημέρα σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή.

Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS)

Το NMS είναι μια ενδεχομένως απειλητική για τη ζωή κατάσταση που συνδέεται με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σπάνιες περιπτώσεις που αναφέρονται ως NMS, έχουν ληφθεί σε σχέση με ολανζαπίνη. Κλινικές εκδηλώσεις NMS είναι η υπερπυρεξία, η μυϊκή δυσκαμψία, οι μεταβολές της νοητικής κατάστασης και ενδείξεις αυτόνομης αστάθειας (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, διαφόρηση και καρδιακή δυσρυθμία). Στα πρόσθετα σημεία μπορεί να συμπεριλαμβάνεται η αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση, η μυοσφαιρινουρία (ραβδομύολυση) και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά NMS ή παρουσιάσει ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς πρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις NMS, πρέπει να διακοπούν όλα τα αντιψυχωσικά φάρμακα,

συμπεριλαμβανομένης της ολανζαπίνης.

Υπεργλυκαιμία και διαβήτης

Υπεργλυκαιμία ή/και ανάπτυξη ή παροξυσμός διαβήτη που συνδέθηκαν περιστασιακά με κετοξέωση ή κώμα, έχει αναφερθεί σπάνια, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία μπορεί να είναι παράγοντας προδιάθεσης.

Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση αντιψυχωσικών παραγόντων. Ασθενείς που έλαβαν οποιονδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα, συμπεριλαμβανομένων των διασπειρόμενων στο στόμα δισκίων Olmizem® ODT, πρέπει να παρατηρούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (π.χ. πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και εξασθένιση) και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση της γλυκόζης. Το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Μεταβολές λιπιδίων

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες μεταβολές των λιπιδίων σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη σε σχέση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, ιδιαίτερα σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη λιπιδικών διαταραχών.

Ασθενείς που έλαβαν οποιονδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα, συμπεριλαμβανομένων των διασπειρόμενων στο στόμα δισκίων Olmizem® ODT, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για λιπίδια σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση αντιψυχωσικών παραγόντων.

Αντιχολινεργική δράση

Ενώ η ολανζαπίνη επέδειξε αντιχολινεργική δράση *in vitro*, η εμπειρία κατά τις κλινικές μελέτες αποκάλυψε χαμηλή επίπτωση σχετικών ενεργειών. Ωστόσο, καθώς η κλινική εμπειρία με ολανζαπίνη σε ασθενείς με συνοδό ασθένεια είναι περιορισμένη, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση για ασθενείς με προστατική υπερτροφία ή παραλυτικό ειλέο και σχετικές καταστάσεις.

Ηπατική λειτουργία

Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, της αλανινικής τρανσφεράσης (ALT), της ασπαρτικής τρανσφεράσης (AST) έχουν διαπιστωθεί συχνά, ειδικά στην πρώιμη θεραπεία. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένη ALT ή/και AST, σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καταστάσεις που συνδέονται με περιορισμένο ηπατικό λειτουργικό απόθεμα και σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδεχομένως ηπατοτοξικά φάρμακα. Σε περιπτώσεις στις οποίες έχει διαγνωσθεί ηπατίτιδα (συμπεριλαμβάνεται ηπατοκυτταρική, χολοστατική ή μεικτή ηπατική κάκωση), πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με ολανζαπίνη.

Ουδετεροπενία

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς λευκοκυττάρων ή/και ουδετεροφίλων για οποιονδήποτε λόγο, σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακο που είναι γνωστό ότι προκαλούν ουδετεροπενία, σε ασθενείς με ιστορικό επαγόμενης από φάρμακο καταστολής του μυελού των οστών/τοξικότητας, σε ασθενείς με καταστολή μυελού των οστών που προκαλείται από συνοδό ασθένεια, ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία και σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικές καταστάσεις ή με μυελούπερπλαστική νόσο. Ουδετεροπενία έχει αναφερθεί συχνά κατά την παράλληλη χρήση ολανζαπίνης και βαλπροϊκού (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακοπή της θεραπείας

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

Διάστημα QT

Σε κλινικές μελέτες, κλινικά σημαντικές παρατάσεις του QTc (διόρθωση QT Fridericia [QTcF] ≥ 500 χιλιοστοδευτερόλεπτα [msec] οποιαδήποτε στιγμή μετά από την έναρξη της μελέτης σε ασθενείς με αρχική τιμή QTcF <500 msec), ήταν όχι συχνές (0,1 % έως 1 %) σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη, χωρίς

σημαντικές διαφορές σε σχετικά καρδιακά επεισόδια σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, όπως με άλλα αντιψυχωσικά, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν χορηγείται ολανζαπίνη με φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QTc, ειδικά στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία καρδιάς, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Εφόσον ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά, συχνά παρουσιάζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνους εμφάνισης VTE, πρέπει να αναγνωριστούν όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για VTE πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Olmizem® ODT και να ληφθούν προληπτικά μέτρα.

Γενική δράση ΚΝΣ

Με δεδομένες τις κύριες επιδράσεις της ολανζαπίνης στο ΚΝΣ, πρέπει να χρησιμοποιείται προσοχή όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που δρουν κεντρικά και οινόπνευμα. Εφόσον επιδεικνύει *in vitro* ανταγωνισμό της ντοπαμίνης, η ολανζαπίνη μπορεί να ανταγωνίζεται τις επιδράσεις των άμεσων κι έμμεσων αγωνιστών ντοπαμίνης.

Επιληπτικές κρίσεις

Η ολανζαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή που υπόκεινται σε παράγοντες που μπορεί να μειώσουν το όριο επιληπτικών κρίσεων. Επιληπτικές κρίσεις έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζονται σπάνια σε ασθενείς όταν λαμβάνουν ολανζαπίνη. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις.

Βραδυκινησία

Σε συγκριτικές μελέτες ενός έτους ή μικρότερης διάρκειας, η ολανζαπίνη συνδέθηκε με στατιστικά σημαντική χαμηλότερη επίπτωση οφειλόμενης στη θεραπεία βραδυκινησίας. Ωστόσο, ο κίνδυνος βραδυκινησίας αυξάνεται με τη μακροχρόνια έκθεση κι επομένως, εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα βραδυκινησίας σε ασθενή με ολανζαπίνη, πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση ή διακοπή της δόσης. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί παροδικά να επιδεινωθούν ή ακόμη και να αυξηθούν μετά από διακοπή της θεραπείας.

Ορθοστατική υπόταση

Ορθοστατική υπόταση παρατηρήθηκε σπάνια στους ηλικιωμένους σε κλινικές μελέτες με ολανζαπίνη. Όπως με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται να μετράται περιοδικά η αρτηριακή πίεση σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Σε αναφορές μετά από την εμπορική κυκλοφορία με ολανζαπίνη, το επεισόδιο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ολανζαπίνη. Σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, ο κίνδυνος θεωρούμενου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη, ήταν περίπου διπλάσιος εκείνου σε ασθενείς που δεν χρησιμοποιούσαν αντιψυχωσικά. Στη μελέτη, ο κίνδυνος της ολανζαπίνης ήταν συγκρίσιμος με τον κίνδυνο των άτυπων αντιψυχωσικών που συμπεριελήφθησαν στη συγκεντρωτική ανάλυση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για χρήση στη θεραπεία παιδιών κι εφήβων. Μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών έδειξαν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του σωματικού βάρους, των μεταβολών σε μεταβολικές παραμέτρους και των αυξήσεων των επιπέδων προλακτίνης. Μακροχρόνιες εκβάσεις που συνδέθηκαν με αυτά τα επεισόδια, δεν έχουν μελετηθεί και παραμένουν άγνωστες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Φαινυλαλανίνη

Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία Olmizem® ODT περιέχουν ασπαρτάμη, η οποία είναι πηγή φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι βλαβερή για άτομα με φαινυλοκετονουρία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικους.

Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη

Εφόσον η ολανζαπίνη μεταβολίζεται από το CYP1A2, ουσίες που μπορούν συγκεκριμένα να επάγουν ή να αναστείλουν αυτό το ισοένζυμο, μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

Επαγωγή CYP1A2

Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να επάγεται από το κάπνισμα και την καρβαμαζεπίνη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις ολανζαπίνης. Έχει παρατηρηθεί μόλις ελαφρά έως μέτρια αύξηση της κάθαρσης της ολανζαπίνης. Οι κλινικές επιπτώσεις είναι πιθανόν να είναι περιορισμένες, αλλά συνιστάται κλινική παρακολούθηση και αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης μπορεί να ληφθεί υπόψη εάν είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολή CYP1A2

Η φλουβοξαμίνη, ένας ειδικός αναστολέας του CYP1A2, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει ειδικά τον μεταβολισμό της ολανζαπίνης. Η μέση αύξηση της C_{max} της ολανζαπίνης μετά από φλουβοξαμίνη ήταν 54 % σε γυναίκες μη καπνιστές και 77 % σε άνδρες καπνιστές. Η μέση αύξηση της AUC της ολανζαπίνης ήταν 52% κι 108% αντίστοιχα. Μικρότερη αρχική δόση ολανζαπίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που χρησιμοποιούν φλουβοξαμίνη ή οποιουδήποτε άλλους αναστολείς του CYP1A2, όπως η σιπροφλοξασίνη. Μείωση της δόσης της ολανζαπίνης πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν ξεκινήσει θεραπεία με αναστολέα του CYP1A2.

Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα

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

Η φλουοξετίνη (αναστολέας του CYP2D6), δεν έχει διαπιστωθεί μεμονωμένες δόσεις αντιόξινων (αλουμίνιο, μαγνήσιο) ή σιμετιδίνης να επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

Ενδεχόμενο επιρροής άλλων φαρμακευτικών προϊόντων από την ολανζαπίνη

Η ολανζαπίνη μπορεί να ανταγωνίζεται τις επιδράσεις άμεσων κι έμμεσων αγωνιστών ντοπαμίνης.

Η ολανζαπίνη δεν αναστέλλει τα κύρια ισοένζυμα CYP450 *in vitro* (π.χ. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Επομένως, δεν αναμένεται ιδιαίτερη αλληλεπίδραση, όπως επαληθεύεται με *in vivo* μελέτες, στις οποίες δεν διαπιστώθηκε αναστολή του μεταβολισμού των παρακάτω δραστικών ουσιών: τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό (αντιπροσωπεύει κυρίως την οδό CYP2D6), βαρφαρίνη (CYP2C9), θεοφυλλίνη (CYP1A2) ή διαζεπάμη (CYP3A4 και 2C19).

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

Θεραπευτική παρακολούθηση των επιπέδων του βαλπροϊκού στο πλάσμα δεν έδειξε ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του βαλπροϊκού μετά από την εισαγωγή παράλληλης ολανζαπίνης.

Γενική δράση ΚΝΣ

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

Η παράλληλη χρήση ολανζαπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα κατά της νόσου του Parkinson σε ασθενείς με νόσο του Parkinson και άνοια, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάστημα QTc

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή εάν η ολανζαπίνη χορηγείται παράλληλα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QTc (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Στις ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να ειδοποιούν το γιατρό τους εάν μείνουν έγκυες ή σκοπεύουν να μείνουν έγκυες κατά τη

θεραπεία με ολανζαπίνη. Ωστόσο, εφόσον η εμπειρία στον άνθρωπο είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Αυτόματες αναφορές έχουν ληφθεί πολύ σπάνια για τρόμο, υπέρταση, λήθαργο και υπνηλία σε βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που είχαν χρησιμοποιήσει ολανζαπίνη κατά το 3^ο τρίμηνο.

Σε μια μελέτη σε θηλάζουσες, υγιείς γυναίκες, η ολανζαπίνη δεν αποβλήθηκε στο μητρικό γάλα. Η μέση έκθεση του βρέφους (mg/kg) σε σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκε ότι είναι 1,8 % της μητρικής δόσης της ολανζαπίνης (mg/kg).

Στις ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μην θηλάζουν κάποιο βρέφος εάν παίρνουν ολανζαπίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εφόσον η ολανζαπίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη, οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με τη χρήση μηχανών, συμπεριλαμβανομένων μηχανοκίνητων οχημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενήλικες

Οι συχνότερα (διαπιστώνονται σε ≥ 1 % των ασθενών) αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση ολανζαπίνης σε κλινικές μελέτες, ήταν υπνηλία, αύξηση του σωματικού βάρους, ηωσινοφιλία, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, χοληστερόλης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων (βλ. παράγραφο 4.4), γλυκοζουρία, αυξημένη όρεξη, ζάλη, ακαθησία, παρκινσονισμός (βλ. παράγραφο 4.4), δυσκινησία, ορθοστατική υπόταση, αντιχολινεργικές δράσεις, παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (βλ. παράγραφο 4.4), εξάνθημα, εξασθένιση, κόπωση και οίδημα.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι εργαστηριακές έρευνες που παρατηρήθηκαν από αυτόματες αναφορές και σε κλινικές μελέτες. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται, ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$), όχι συχνές ($\geq 0,1\%$ και $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
	Ηωσινοφιλία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία	Θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
			Αλλεργική αντίδραση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Αύξηση σωματικού βάρους ¹	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ^{2,3} Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ⁴ Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ^{2,5} Γλυκοζουρία Αυξημένη όρεξη		Ανάπτυξη ή παροξυσμός διαβήτη που περιστασιακά συνδέεται με κετοξέωση ή κώμα συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.4) Υποθερμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			

Υπνηλία	Ζάλη Ακαθησία ⁶ Παρκινσονισμός ⁶ Δυσκινησία ⁶		Επιληπτικές κρίσεις, στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις. Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.4) Δυστονία (συμπεριλαμβανομένης της περιστροφής των οφθαλμικών βολβών) Βραδυκινησία Συμπτώματα διακοπής ⁷
Καρδιακές διαταραχές			
		Βραδυκαρδία Παράταση του QT _c (βλ. παράγραφο 4.4)	Κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή, αιφνίδιος θάνατος (βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές			
	Ορθοστατική υπόταση		Φλεβική θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβάνεται η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
	Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις συμπεριλαμβανομένης δυσκοιλιότητας και ξηροστομίας		Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
	Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT, AST), ειδικά στην πρώιμη θεραπεία (βλ. Παράγραφο 4.4)		Ηπατίτιδα (συμπεριλαμβάνεται ηπατοκυτταρική, χολοστατική ή μεικτή ηπατική κάκωση)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
	Εξάνθημα	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Αλωπεκία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
			Ραβδομύλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
		Ακράτεια ούρων	Δυσκολία στην ούρηση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
			Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
	Εξασθένιση		

	Κόπωση Οίδημα		
Έρευνες			
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης πλάσματος ⁸		Υψηλή κρεατινική φωσφοκινάση Αυξημένη ολική χολερυθρίνη	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

¹ Κλινικά σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις αρχικές κατηγορίες Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Μετά από βραχυχρόνια θεραπεία (διάμεση διάρκεια 47 ημέρες), αύξηση του σωματικού βάρους $\geq 7\%$ του αρχικού σωματικού βάρους ήταν πολύ συχνή (22,2%), $\geq 15\%$ ήταν συχνή (4,2%) και $\geq 25\%$ ήταν όχι συχνή (0,8%). Ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ και $\geq 25\%$ του σωματικού τους βάρους με μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες), ήταν πολύ συχνοί (64,4%, 31,7% και 12,3% αντίστοιχα).

² Οι μέσες αυξήσεις των τιμών λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις απορρύθμισης των λιπιδίων στην έναρξη της μελέτης.

³ Παρατηρήθηκαν για φυσιολογικά επίπεδα σε κατάσταση νηστείας στην έναρξη της μελέτης ($< 5,17$ mmol/l), τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 6,2$ mmol/l). Μεταβολές των συνολικών επιπέδων χοληστερόλης σε κατάσταση νηστείας από το όριο στην έναρξη της μελέτης ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 6,2$ mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

⁴ Παρατηρήθηκαν για φυσιολογικά επίπεδα σε κατάσταση νηστείας στην έναρξη της μελέτης ($< 5,56$ mmol/l), τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 7 mmol/l). Μεταβολές της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας από το όριο στην έναρξη της μελέτης ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) σε υψηλή (≥ 7 mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

⁵ Παρατηρήθηκαν για φυσιολογικά επίπεδα σε κατάσταση νηστείας στην έναρξη της μελέτης ($< 1,69$ mmol/l), τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 2,26$ mmol/l). Μεταβολές των τριγλυκεριδίων σε κατάσταση νηστείας από το όριο στην έναρξη της μελέτης ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 2,26$ mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

⁶ Σε κλινικές μελέτες, η επίπτωση παρκινσονισμού και δυστονίας σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη, ήταν αριθμητικά υψηλότερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη, είχαν μικρότερη επίπτωση παρκινσονισμού, ακαθησίας και δυστονίας σε σχέση με τιτλοποιημένες δόσεις αλοπεριδόλης. Απουσία διεξοδικών πληροφοριών για το προϋπάρχον ιστορικό μεμονωμένων οξέων και βραδέων εξωπυραμιδικών διαταραχών της κίνησης, δεν μπορεί να επαχθεί το συμπέρασμα αυτή τη στιγμή ότι η ολανζαπίνη παράγει λιγότερη βραδυκίνησια ή/και άλλα βραδέα εξωπυραμιδικά σύνδρομα.

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

⁸ Σε κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 12 εβδομάδων, οι συγκεντρώσεις προλακτίνης στο πλάσμα υπερέβησαν το ανώτατο φυσιολογικό όριο στο 30% περίπου των ασθενών που έλαβαν ολανζαπίνη με φυσιολογική αρχική τιμή προλακτίνης. Στην πλειονότητα αυτών των ασθενών, οι αυξήσεις ήταν γενικώς ήπιες και παρέμειναν κάτω από το διπλάσιο ανώτατο φυσιολογικό όριο. Γενικώς, σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη, ενδεχομένως σχετικές με το μαστό και την έμμηνο ρύση κλινικές εκδηλώσεις (π.χ. αμηνόρροια, διόγκωση μαστού, γαλακτόρροια σε γυναίκες και γυναικομαστία/διόγκωση μαστού σε άνδρες) ήταν όχι συχνές. Ενδεχομένως σχετικές με τη σεξουαλική λειτουργία ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. στυτική δυσλειτουργία σε άνδρες και μειωμένη γενετήσια ορμή στα δύο φύλα) παρατηρήθηκαν συχνά.

Μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες)

Το ποσοστό ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες, κλινικά σημαντικές μεταβολές της αύξησης του σωματικού βάρους, της γλυκόζης, της ολικής/LDL/HDL χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων αυξήθηκε με το χρόνο. Σε ενηλίκους ασθενείς που ολοκλήρωσαν 9-12 μήνες θεραπείας, το ποσοστό αύξησης της μέσης

γλυκόζης αίματος επιβραδύνθηκε μετά από 6 μήνες περίπου.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε κλινικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπεία με ολανζαπίνη συνδέθηκε με υψηλότερη επίπτωση θανάτου και αγγειακών εγκεφαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέθηκαν με τη χρήση της ολανζαπίνης σε αυτή την ομάδα ασθενών, ήταν το μη φυσιολογικό βάδισμα και πτώσεις. Πνευμονία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, λήθαργος, ερύθημα, οπτικές ψευδαισθήσεις και ακράτεια ούρων παρατηρήθηκαν συχνά.

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με επαγόμενη από φάρμακο (αγωνιστής ντοπαμίνης) ψύχωση που συνδέεται με τη νόσο του Parkinson, αναφέρθηκε επιδείνωση της συμπτωματολογίας του Parkinson και ψευδαισθήσεις πολύ συχνά και συχνότερα σε σχέση με εικονικό φάρμακο.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με διπολική μανία, η συνδυασμένη θεραπεία με βαλπροϊκό και ολανζαπίνη οδήγησε σε επίπτωση ουδετεροπενίας 4,1 %, ένας παράγοντας που ενδεχομένως συντελεί είναι τα υψηλά επίπεδα βαλπροϊκού στο πλάσμα. Η ολανζαπίνη που χορηγήθηκε με λίθιο ή βαλπροϊκό, οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα (≥ 10 %) τρόμου, ξηροστομίας, αυξημένης όρεξης και αύξησης του σωματικού βάρους. Διαταραχή της ομιλίας επίσης αναφέρθηκε συχνά. Κατά τη θεραπεία με ολανζαπίνη σε συνδυασμό με λίθιο ή divalproex, αύξηση ≥ 7 % από το αρχικό σωματικό βάρος παρουσιάστηκε στο 17,4 % των ασθενών κατά την οξεία θεραπεία (μέχρι 6 εβδομάδες). Η μακροχρόνια θεραπεία με ολανζαπίνη (μέχρι 12 μήνες) για την πρόληψη υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, συνδέθηκε με αύξηση ≥ 7 % του αρχικού σωματικού βάρους στο 39,9 % των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ασθενών ηλικίας κάτω των 18 ετών. Παρά το ότι δεν έχουν σχεδιαστεί κλινικές μελέτες για τη σύγκριση των εφήβων με τους ενήλικους, δεδομένα από τις μελέτες με εφήβους συγκρίθηκαν με εκείνα των μελετών με ενήλικους.

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες με μεγαλύτερη συχνότητα σε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) σε σχέση με ενήλικους ασθενείς ή ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιων κλινικών μελετών σε εφήβους ασθενείς. Κλινικά σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους (≥ 7 %) φαίνεται να παρουσιάζεται συχνότερα στον πληθυσμό των εφήβων σε σχέση με ενήλικους με συγκρίσιμες εκθέσεις. Το μέγεθος της αύξησης του σωματικού βάρους και το ποσοστό των εφήβων ασθενών που είχαν κλινικά σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερα με τη μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες) σε σχέση με την βραχυχρόνια έκθεση.

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται, ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές (≥ 10 %), συχνές (≥ 1 % και < 10 %).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση του σωματικού βάρους ⁹ , αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ¹⁰ , αυξημένη όρεξη. <i>Συχνές:</i> Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ¹¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Πολύ συχνές:</i> Καταστολή (συμπεριλαμβάνεται: υπερβολικός ύπνος, λήθαργος, υπνηλία).
Διαταραχές του γαστρεντερικού <i>Συχνές:</i> Ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξεις ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT/AST, βλ. παράγραφο 4.4).
Έρευνες <i>Πολύ συχνές:</i> Μειωμένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη GGT, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης πλάσματος ¹² .

⁹ Μετά από βραχυχρόνια θεραπεία (διάμεση διάρκεια 22 ημέρες), αύξηση του σωματικού βάρους ≥ 7 % του

αρχικού σωματικού βάρους (kg) ήταν πολύ συχνή (40,6 %), ≥ 15 % του αρχικού σωματικού βάρους ήταν συχνή (7,1 %) και ≥ 25 % ήταν συχνή (2,5 %). Με μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες), το 89,4 % παρουσίασε αύξηση ≥ 7 %, το 55,3 % παρουσίασε αύξηση ≥ 15 % και το 29,1 % παρουσίασε αύξηση ≥ 25 % του αρχικού σωματικού του βάρους.

¹⁰ Παρατηρήθηκαν για φυσιολογικά επίπεδα σε κατάσταση νηστείας στην έναρξη της μελέτης ($< 1,016$ mmol/l), τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 1,467$ mmol/l) και μεταβολές σε τριγλυκερίδια σε κατάσταση νηστείας από το όριο στην έναρξη της μελέτης ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹¹ Μεταβολές των συνολικών επιπέδων χοληστερόλης σε κατάσταση νηστείας από το φυσιολογικό στην έναρξη της μελέτης ($< 4,39$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 5,17$ mmol/l) παρατηρήθηκαν συχνά. Μεταβολές των συνολικών επιπέδων χοληστερόλης σε κατάσταση νηστείας από το όριο στην έναρξη της μελέτης ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 5,17$ mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

¹² Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης πλάσματος αναφέρθηκαν στο 47,4 % των εφήβων ασθενών.

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Στα πολύ συχνά συμπτώματα υπερδοσολογίας (επίπτωση > 10 %) συμπεριλαμβάνεται η ταχυκαρδία, η διέγερση/επιθετικότητα, η δυσαρθρία, διάφορα εξωπυραμидικά συμπτώματα και το μειωμένο επίπεδο συνείδησης που κυμαίνεται από καταστολή σε κώμα.

Σε άλλα ιατρικά σημαντικά επακόλουθα υπερδοσολογίας συμπεριλαμβάνεται το παραλήρημα, οι σπασμοί, το κώμα, το πιθανό νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, η αναπνευστική καταστολή, η αναρρόφηση, η υπέρταση ή υπόταση, καρδιακές αρρυθμίες (< 2 % των περιπτώσεων υπερδοσολογίας) και η καρδιοπνευμονική ανακοπή. Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί για οξείες υπερδοσολογίες χαμηλές έως 450 mg, αλλά επιβίωση έχει αναφερθεί και μετά από οξεία υπερδοσολογία με περίπου 2 g από του στόματος ολανζαπίνης.

Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την ολανζαπίνη. Η επαγωγή έμεσης δεν συνιστάται. Μπορεί να ενδείκνυνται συνήθεις διαδικασίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας (δηλ. γαστρική πλύση, χορήγηση ενεργού άνθρακα). Η παράλληλη χορήγηση ενεργού άνθρακα αποδείχθηκε ότι μειώνει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ολανζαπίνης κατά 50 έως 60 %.

Η συμπτωματική θεραπεία και η παρακολούθηση της λειτουργίας ζωτικών οργάνων πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την κλινική εικόνα, συμπεριλαμβανομένης της αντιμετώπισης της υπότασης και της κυκλοφορικής κατέρρευσης και της υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας. Μην χρησιμοποιείται επινεφρίνη, ντοπαμίνη ή άλλους συμπαθομιμητικούς παράγοντες με δράση β-αγωνιστών εφόσον η β-διέγερση μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση. Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τον εντοπισμό πιθανών αρρυθμιών. Η προσεκτική ιατρική παρακολούθηση κι εποπτεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: διαζεπίνες, οξαζεπίνες, θειαζεπίνες και οζεπίνες, κωδικός ATC: N05AH03.

Η ολανζαπίνη είναι αντιψυχωσικός παράγοντας κατά της μανίας και σταθεροποιητής διάθεσης ο οποίος επιδεικνύει ευρύ φαρμακολογικό προφίλ σε αρκετά συστήματα υποδοχέων.

Σε προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη παρουσίασε φάσμα συγγένειας για υποδοχείς ($K_i < 100$ nM) για

σεροτονίνη 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, για ντοπαμίνη D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, για χολινεργικούς μουςκαρινικούς υποδοχείς M₁-M₅, για α₁ αδρενεργικούς και ισταμινικούς υποδοχείς H₁. Μελέτες συμπεριφοράς σε ζώα με ολανζαπίνη έδειξαν ανταγωνισμό 5HT, ντοπαμίνης και χολινεργικό ανταγωνισμό συνεπή με το προφίλ σύνδεσης σε υποδοχείς. Η ολανζαπίνη επέδειξε μεγαλύτερη *in vitro* συγγένεια για υποδοχείς σεροτονίνης 5HT₂ σε σχέση με υποδοχείς ντοπαμίνης D₂ και μεγαλύτερη δράση 5HT₂ σε σχέση με D₂ σε *in vivo* μοντέλα. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες κατέδειξαν ότι η ολανζαπίνη μείωσε εκλεκτικά την ενεργοποίησε μεσοφλοιωδών (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ έχει ελάχιστη επίδραση στις ραβδωτές (A9) οδούς που συμμετέχουν στην κινητική λειτουργία. Η ολανζαπίνη μείωσε την εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, έναν έλεγχο ενδεικτικό της αντιψυχωσικής δραστηριότητας, σε δόσεις κάτω από εκείνες που παράγουν καταληψία, μια δράση ενδεικτική κινητικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αντίθεση με άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε «αγχολυτικό» έλεγχο.

Σε μελέτη εφάπαξ από του στόματος δόσης (10 mg) με Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) σε υγιείς εθελοντές, η ολανζαπίνη παρήγαγε υψηλότερη κατάληψη υποδοχέων 5HT_{2A} σε σχέση με υποδοχείς D₂. Επιπροσθέτως, μια μελέτη απεικόνισης με Υπολογιστική Τομογραφία Μονήρους Εκπομπής Φωτονίου (SPECT) σε σχιζοφρενικούς ασθενείς αποκάλυψε ότι οι ανταποκρινόμενοι σε ολανζαπίνη ασθενείς, είχαν μικρότερη κατάληψη ραβδωτών D₂ σε σχέση με άλλους ανταποκρινόμενους σε αντιψυχωσικά και ρισπεριδόνη ασθενείς, ενώ ήταν συγκρίσιμοι με ανταποκρινόμενους σε κλοζαπίνη ασθενείς.

Σε δύο από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δύο από τρεις ελεγχόμενες με συγκριτικό φάρμακο μελέτες με περισσότερους από 2.900 σχιζοφρενικούς ασθενείς που παρουσίασαν θετικά και αρνητικά συμπτώματα, η ολανζαπίνη συνδέθηκε με στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις των αρνητικών και των θετικών συμπτωμάτων.

Σε μια πολυεθνική, διπλή τυφλή, συγκριτική μελέτη της σχιζοφρένειας, σχιζοσυναισθηματικών και σχετικών διαταραχών, στην οποία συμπεριελήφθησαν 1.481 ασθενείς με διαφόρους βαθμούς σχετικών συμπτωμάτων κατάθλιψης (αρχική μέση τιμή 16,6 στην κλίμακα Αξιολόγησης της Κατάθλιψης Montgomery-Asberg), μια προοπτική δευτερεύουσα ανάλυση της μεταβολής της βαθμολογίας της διάθεσης από την έναρξη της μελέτης έως το καταληκτικό σημείο, κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση (p=0,001) που ευνόησε την ολανζαπίνη (-6,0) έναντι της αλοπεριδόλης (-3,1).

Σε ασθενείς με επεισόδιο μανίας ή μεικτό επεισόδιο διπολικής διαταραχής, η ολανζαπίνη επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με εικονικό φάρμακο και βαλπροϊκό ημινάτριο (divalproex) στη μείωση των συμπτωμάτων μανίας μέσα σε 3 εβδομάδες. Η ολανζαπίνη επέδειξε ακόμη συγκρίσιμα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε σχέση με την αλοπεριδόλη ως προς την αναλογία των ασθενών σε ύφεση συμπτωμάτων από μανία και κατάθλιψη στις 6 και 12 εβδομάδες. Σε μια μελέτη παράλληλης θεραπείας με ασθενείς που έλαβαν λίθιο ή βαλπροϊκό για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, η προσθήκη ολανζαπίνης 10 mg (παράλληλη θεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό) οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των συμπτωμάτων μανίας σε σχέση με μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό μετά από 6 εβδομάδες.

Σε μια μελέτη πρόληψης υποτροπών διάρκειας 12 μηνών σε ασθενείς με επεισόδια μανίας που πέτυχαν ύφεση με ολανζαπίνη και τυχαιοποιήθηκαν έπειτα σε ολανζαπίνη ή εικονικό φάρμακο, η ολανζαπίνη επέδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα σε σχέση με εικονικό φάρμακο στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της διπολικής υποτροπής. Η ολανζαπίνη παρουσίασε ακόμη στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς την πρόληψη υποτροπής σε μανία ή της υποτροπής σε κατάθλιψη.

Σε μια δεύτερη μελέτη πρόληψης υποτροπής διάρκειας 12 μηνών σε ασθενείς με επεισόδιο μανίας που πέτυχαν ύφεση με συνδυασμό ολανζαπίνης και λιθίου και τυχαιοποιήθηκαν έπειτα σε ολανζαπίνη ή λίθιο μεμονωμένα, η ολανζαπίνη ήταν στατιστικά μη κατώτερη σε σχέση με το λίθιο στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της διπολικής υποτροπής (ολανζαπίνη 30,0 %, λίθιο 38,3 %, p = 0,055).

Σε μια μελέτη παράλληλης θεραπείας διάρκειας 18 μηνών σε ασθενείς με μεικτό επεισόδιο ή επεισόδιο μανίας που σταθεροποιήθηκαν με ολανζαπίνη και σταθεροποιητή διάθεσης (λίθιο ή βαλπροϊκό), η μακροχρόνια παράλληλη θεραπεία με ολανζαπίνη και λίθιο ή βαλπροϊκό δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από λίθιο ή βαλπροϊκό μεμονωμένα στην επιβράδυνση της διπολικής υποτροπής, η οποία ορίζεται σύμφωνα με συνδρομικά (διαγνωστικά) κριτήρια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία σε εφήβους (ηλικίες 13 έως 17 ετών) περιορίζεται σε δεδομένα βραχυχρόνιας αποτελεσματικότητας στη σχιζοφρένεια (6 εβδομάδες) και τη μανία που συνδέεται με διπολική διαταραχή I (3 εβδομάδες) και συμπεριλαμβάνει λιγότερους από 200 εφήβους. Η ολανζαπίνη χρησιμοποιήθηκε ως ευέλικτη δόση ξεκινώντας από τα 2,5 και φθάνοντας έως τα 20 mg/ημέρα. Κατά τη θεραπεία με ολανζαπίνη, οι έφηβοι πήραν σημαντικά περισσότερο σωματικό βάρος σε σχέση με τους ενηλίκους. Το μέγεθος των αλλαγών της συνολικής χοληστερόλης νηστείας, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της προλακτίνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερο σε εφήβους παρά σε ενηλίκους. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη διατήρηση της επίδρασης και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο ολανζαπίνης είναι βιοϊσοδύναμο με συμβατικά δισκία ολανζαπίνης, με παρόμοιο ποσοστό και βαθμό απορρόφησης. Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία ολανζαπίνης μπορεί να χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική σε συμβατικά δισκία ολανζαπίνης.

Η ολανζαπίνη απορροφάται καλά μετά από χορήγηση από το στόμα, επιτυγχάνοντας μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μέσα σε 5 έως 8 ώρες. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από το φαγητό. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση δεν έχει προσδιοριστεί.

Η ολανζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από συζευγμένες και οξειδωτικές οδούς. Ο μείζων μεταβολίτης στην κυκλοφορία είναι το 10-N-γλυκουρονίδιο, το οποίο δεν διασχίζει το φραγμό αίματος-εγκεφάλου. Τα κυτοχρώματα P450- CYP1A2 και P450-CYP2D6 συντελούν στο σχηματισμό του N-απομεθυλιωμένου και του 2-υδροξυμεθυλιωμένου μεταβολίτη, που και οι δύο επέδειξαν σημαντικά μικρότερη *in vivo* φαρμακολογική δράση σε σχέση με την ολανζαπίνη σε μελέτες σε ζώα. Η κύρια φαρμακολογική δράση είναι από την αρχική ολανζαπίνη. Μετά από χορήγηση από το στόμα, η μέση τελική ημιζωή αποβολής της ολανζαπίνης σε υγιείς ασθενείς διέφερε με βάση την ηλικία και το φύλο.

Σε υγιείς ηλικιωμένους (65 και άνω) έναντι μη ηλικιωμένων ασθενών, η μέση ημιζωή αποβολής παρατάθηκε (51,8 έναντι 33,8 hr) και η κάθαρση ήταν μειωμένη (17,5 έναντι 18,2 l/hr). Η φαρμακοκινητική μεταβλητότητα που παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους βρίσκεται μέσα στο εύρος για τους μη ηλικιωμένους. Σε 44 ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας >65 ετών, δόση από 5 έως 20 mg/ημέρα δεν συνδέθηκε με οποιοδήποτε ξεχωριστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

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

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min) έναντι υγιών ασθενών, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη μέση ημιζωή αποβολής (37,7 έναντι 32,4 hr) ή την κάθαρση (21,2 έναντι 25,0 l/hr). Μελέτη ισοζυγίου μάζας έδειξε ότι περίπου το 57 % της ραδιοσημασμένη ολανζαπίνης εμφανίστηκε στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες.

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία που καπνίζουν, η μέση ημιζωή αποβολής (39,3 hr) ήταν παρατεταμένη και η κάθαρση (18,0 l/hr) μειώθηκε ανάλογα με υγιείς εθελοντές που δεν καπνίζουν (48,8 hr και 14,1 l/hr αντίστοιχα).

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

Η κάθαρση της ολανζαπίνης στο πλάσμα είναι μικρότερη σε ηλικιωμένους έναντι νεαρών ασθενών, σε γυναίκες έναντι ανδρών και σε μη καπνιστές έναντι καπνιστών. Ωστόσο, το μέγεθος της επίδρασης της ηλικίας, του φύλου ή του καπνίσματος στην κάθαρση της ολανζαπίνης και την ημιζωή είναι μικρή σε σχέση με τη συνολική μεταβλητότητα ανάμεσα σε άτομα.

Σε μια μελέτη με καυκάσιους, ιάπωνες και κινέζους ασθενείς, δεν υπήρχαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ανάμεσα σε αυτούς τους τρεις πληθυσμούς.

Η σύνδεση της ολανζαπίνης σε πρωτεΐνη πλάσματος ήταν περίπου 93 % στο εύρος συγκέντρωσης από 7 έως περίπου 1000 ng/ml. Η ολανζαπίνη συνδέεται κυρίως σε λευκοματίνη και α1-όξινη-γλυκοπρωτεΐνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εφηβοί (ηλικίες 13 έως 17 ετών): Η φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης είναι παρόμοια ανάμεσα σε εφήβους και ενήλικους. Σε κλινικές μελέτες, η μέση έκθεση σε ολανζαπίνη ήταν περίπου 27 % υψηλότερη σε εφήβους. Δημογραφικές διαφορές ανάμεσα στους εφήβους και τους ενήλικους συμπεριλαμβάνουν το χαμηλότερο μέσο σωματικό βάρος και λιγότεροι έφηβοι ήταν καπνιστές. Τέτοιοι παράγοντες πιθανόν συντελούν στην υψηλότερη μέση έκθεση που παρατηρείται στους εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία (εφάπαξ δόσης) τοξικότητα

Σημεία από του στόματος τοξικότητας σε τρωκτικά ήταν χαρακτηριστικά ισχυρών νευροληπτικών ενώσεων: μειωμένη δραστηριότητα, κόμα, τρόμοι, κλονικοί σπασμοί, σιελόρροια και μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους. Οι διάμεσες θανατηφόρες δόσεις ήταν περίπου 210 mg/kg (ποντίκια) και 175 mg/kg (αρουραίοι). Σκύλοι ανέχθηκαν εφάπαξ από του στόματος δόσεις μέχρι 100 mg/kg χωρίς θνησιμότητα. Στα κλινικά σημεία συμπεριλαμβανόταν η καταστολή, η αταξία, τρόμοι, αυξημένη καρδιακή συχνότητα, η επίπονη αναπνοή, η μύση και η ανορεξία. Στον πίθηκο, εφάπαξ από του στόματος δόσεις μέχρι 100 mg/kg οδήγησαν σε κατάπτωση και, σε υψηλότερες δόσεις, μειωμένο επίπεδο συνείδησης.

Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

Σε μελέτες διάρκειας μέχρι 3 μηνών σε ποντικούς και έως 1 έτος σε αρουραίους και σκύλους, οι κυρίαρχες δράσεις ήταν καταστολή του ΚΝΣ, αντιχολινεργικές δράσεις και περιφερικές αιματολογικές διαταραχές. Αναπτύχθηκε ανοχή στην καταστολή του ΚΝΣ. Αυξητικές παράμετροι μειώθηκαν σε υψηλές δόσεις. Αναστρέψιμες δράσεις σε συνέπεια με την αυξημένη προλακτίνη στον αρουραίο συμπεριέλαβαν μειωμένα βάρη ωοθηκών και μήτρας και μορφολογικές μεταβολές στο κολπικό επιθήλιο και στον μαστικό αδένα.

Αιματολογική τοξικότητα: Επιδράσεις σε αιματολογικές παραμέτρους διαπιστώθηκαν σε κάθε είδος, συμπεριλαμβανομένων σχετικών με τη δόση μειώσεων των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων σε ποντικούς και μη ειδικών μειώσεων των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων σε αρουραίους. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν ενδείξεις κυτταροτοξικότητας του μυελού των οστών. Αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία ή αναιμία αναπτύχθηκε σε ελάχιστους σκύλους που έλαβαν 8 ή 10 mg/kg/ημέρα (η συνολική έκθεση σε ολανζαπίνη [περιοχή κάτω από την καμπύλη] είναι 12- έως 15-φορές μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνη ενός άνδρα στον οποίο χορηγείται δόση των 12-mg). Σε κυταροπενικούς σκύλους, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε προγεννητικά κύτταρα και υπερπλαστικά κύτταρα στον μυελό των οστών.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η ολανζαπίνη δεν είχε τερατογόνους δράσεις. Η καταστολή προσέβαλε την ικανότητα ζευγαρώματος των αρσενικών αρουραίων. Κύκλοι οίστρου επηρεάστηκαν σε δόσεις 1,1 mg/kg (3 φορές η μέγιστη δόση στον άνθρωπο) και οι αναπαραγωγικές παράμετροι επηρεάστηκαν σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν 3 mg/kg (9 φορές η μέγιστη δόση στον άνθρωπο). Στους απογόνους αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε ολανζαπίνη, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και παροδικές μειώσεις των επιπέδων δραστηριότητας των απογόνων.

Μεταλλαξογόνος δράση

Η ολανζαπίνη δεν ήταν τερατογόνος ή κλαστογόνος σε πλήρες φάσμα συνήθων ελέγχων, στο οποίο συμπεριλαμβάνονταν έλεγχοι βακτηριακής μετάλλαξης και *in vitro* και *in vivo* έλεγχοι σε θηλαστικά.

Καρκινογένεση

Με βάση τα αποτελέσματα μελετών σε ποντικούς και αρουραίους, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η ολανζαπίνη δεν είναι καρκινογόνος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαγνήσιο στεατικό
L-μεθειονίνη
Άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (χαμηλής υποκατάστασης)
Κροσποβιδόνη (Τύπου Β)
Ασπαρτάμη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Κόμμι γκουάρ
Μαγνήσιο ανθρακικό, βαρύ
Βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία blister (OPA-Al-PVC/Al) με διατηρητή μεμβράνη αλουμινίου.
Συσκευασία blister (χαρτί-PETP-Al/Al) με αφαιρούμενη μεμβράνη αλουμινίου.

Μεγέθη συσκευασίας:

Συσκευασία blister με διατηρητή μεμβράνη αλουμινίου: 28, 35, 56 και 70 διασπειρόμενα στο στόμα δισκία.

Συσκευασία blister με αφαιρούμενη μεμβράνη αλουμινίου: 28, 35, 56 και 70 διασπειρόμενα στο στόμα δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΖΑΚ Α.Ε.
Ναούσης 31, Βοτανικός
104 47 Αθήνα
τηλ. 210 3418890

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Olmyzem® ODT 5mg: 80971/ 30-9-2011
Olmyzem® ODT 10mg: 66907/ 30-9-2011

Olmyzem® ODT 15mg: 66908/ 30-9-2011
Olmyzem® ODT 20mg: 66909/ 30-9-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

12-4-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30-9-2011