

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CAPRILON 5 mg δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ολανζαπίνη.

Έκδοχα: Κάθε δισκίο περιέχει 75,4 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

### Δισκίο

Στρόγγυλα, κυρτά δισκία κίτρινου χρώματος, χαραγμένα μονοπλεύρως.

Τα δισκία μπορεί να θραυστούν σε δύο ίσια κομμάτια

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ενήλικες

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας.

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

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

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Ενήλικες

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

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

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

Κατά την διάρκεια της θεραπείας της σχιζοφρένειας, 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.

#### *Παιδιά και έφηβοι*

Δεν συνιστάται η χορήγηση της ολανζαπίνης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών εξαιτίας της έλλειψης στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Σε βραχυχρόνιες μελέτες σε έφηβους ασθενείς, αναφέρθηκε σημαντικότερη αύξηση βάρους, και εκτενέστερες μεταβολές στα επίπεδα λιπιδίων και προλακτίνης, συγκριτικά με μελέτες σε ενήλικες ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2)

#### *Ηλικιωμένοι*

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

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

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

#### **Φύλο**

Η δοσολογία έναρξης και το δοσολογικό εύρος δεν απαιτείται συνήθως να τροποποιούνται για γυναίκες ασθενείς σε σχέση με άνδρες ασθενείς

#### Καπνιστές

Η δοσολογία έναρξης και το δοσολογικό εύρος δεν απαιτείται, συνήθως, να τροποποιούνται σε μη-καπνιστές σε σχέση με καπνιστές.

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

(Βλέπε επίσης Παρ. 4.5 και Παρ. 5.2.)

#### **4.3 Αντενδείξεις**

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

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

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

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

Η ολανζαπίνη δεν αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία ασθενών με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς και δεν συνιστάται η χρήση της, ειδικά σε αυτή την ομάδα ασθενών λόγω της αυξημένης θνησιμότητας και του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές δοκιμές (διάρκειας 6-12 εβδομάδων), σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέσης ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της

επίπτωσης θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη συγκριτικά με εκείνη για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (3,5 % έναντι 1,5% αντιστοίχως). Η υψηλότερη επίπτωση θανάτου δεν σχετίστηκε με τη δόση της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση 4,4 mg) ή τη διάρκεια της αγωγής. Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να προδιαθέτουν το συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών σε αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν: ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, πλημμελή θρέψη και αφυδάτωση, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία από ή χωρίς εισρόφιση) ή συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών. Ωστόσο, η επίπτωση θανάτου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολανζαπίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

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

#### *Νόσος του Parkinson*

Η χορήγηση ολανζαπίνης για τη θεραπεία ψύχωσης, που σχετίζεται με αγωνιστή ντοπαμίνης, σε ασθενείς με νόσο Parkinson δε συστήνεται. Σε κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκε πολύ συχνά επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων και των ψευδαισθήσεων σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε επίσης 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 της αντι-Παρκινσονικής αγωγής (αγωνιστής ντοπαμίνης) και να παραμένουν στην ίδια αντι-Παρκινσονική αγωγή και δοσολογία, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η δόση έναρξης της ολανζαπίνης ήταν 2,5 mg/ημέρα και τιτλοποιήθηκε σε μέγιστη δόση 15 mg/ημέρα, ανάλογα με την κρίση του ερευνητή.

#### *Κακοήθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS)*

Το NMS είναι μία δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, η οποία σχετίζεται με την αντιψυχωτική αγωγή. 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, υπερβολική εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS ή ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς άλλες επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις του NMS, η χορήγηση όλων των αντιψυχωτικών φαρμάκων, περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να διακόπτεται.

#### *Υπεργλυκαιμία και διαβήτης*

Σπάνιως έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση του διαβήτη, η οποία έχει περιστασιακά συσχετισθεί με κετοξέωση ή κώμα, περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προγενέστερη αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία ίσως αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα. Συνιστάται κατάλληλος κλινικός έλεγχος, σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωτικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιουδήποτε

αντιψυχωτικούς παράγοντες, περιλαμβανομένου του CAPRILON, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνοι με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης. Το σωματικό βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

#### *Λιπιδικές μεταβολές*

Ανεπιθύμητες μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ολανζαπίνη σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων απαιτούν την κατάλληλη κλινική αντιμετώπιση, ιδιαίτερα σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης διαταραχών των λιπιδίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιοσδήποτε αντιψυχωτικούς παράγοντες, περιλαμβανομένου του CAPRILON, θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε έλεγχο των λιπιδίων του ορού σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωτικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### *Αντιχολινεργική δραστηριότητα*

Ενώ η ολανζαπίνη επέδειξε αντιχολινεργική δραστηριότητα *in vitro*, η εμπειρία κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών φανερώνει 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 του προστάτη, ή παραλυτικό ειλέο και ανάλογες καταστάσεις.

#### *Ηπατική λειτουργία*

Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, ALT, AST έχουν συχνά παρατηρηθεί, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Προσοχή 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 έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με δυνητικά ηπατοτοξικά φάρμακα. Σε περίπτωση αύξησης της ALT και/ή AST κατά την διάρκεια της θεραπείας, απαιτείται παρακολούθηση και εξέταση του ενδεχομένου μείωσης της δόσης. Σε περιπτώσεις διαγεγνωσμένης ηπατίτιδας (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης), η θεραπεία με ολανζαπίνη, θα πρέπει να διακόπτεται..

#### *Ουδετεροπενία*

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

#### *Διακοπή της θεραπείας*

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

#### *Διάστημα QT*

Σε κλινικές δοκιμές, οι 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, όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, απαιτείται προσοχή όταν η ολανζαπίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια.

#### *Θρομβοεμβολή*

Περιπτώσεις εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντιψυχωσικά εμφανίζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, θα πρέπει να εντοπίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το CAPRILON και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

#### *Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ*

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

#### *Επιληπτικές κρίσεις*

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

#### *Όψιμη Δυσκινησία*

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

#### *Ορθοστατική υπόταση*

Ορθοστατική υπόταση παρατηρήθηκε σπάνια σε ηλικιωμένους ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, συνιστάται περιοδική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

#### *Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος*

Σε αναφορές για την ολανζαπίνη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς που λάμβαναν ολανζαπίνη. Σε μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης της ομάδας των ατύπων αντιψυχωτικών, ο κίνδυνος συνεπαγόμενου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη, ήταν περίπου διπλάσιος του κινδύνου σε ασθενείς που δεν έλαβαν 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.

#### *Χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών*

Η χρήση της ολανζαπίνης δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων. Μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών κατέδειξαν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν αύξηση σωματικού βάρους, διαφοροποιήσεις στις μεταβολικές παραμέτρους και αύξηση των

επιπέδων προλακτίνης. Τα μακροχρόνια επακόλουθα που σχετίζονται με αυτά τα συμβλήματα δεν έχουν μελετηθεί και παραμένουν άγνωστα (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

#### *Λακτόζη*

Τα δισκία CAPRILON περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως η δυσανεξία της γαλακτόζης, η ανεπάρκεια της λακτάσης ή η δυσαπορρόφηση της γλυκόζης- γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν 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 φαρμακευτικές ουσίες που προκαλούν ενίσχυση ή αναστολή ειδικά του ισοενζύμου αυτού, ενδέχεται να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης.

##### Ενίσχυση του CYP1A2

Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να ενισχυθεί από το κάπνισμα ή από την συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί ελάττωση των συγκεντρώσεων της ολανζαπίνης. Μικρή έως μέτρια, μόνο, αύξηση της κάθαρσης της ολανζαπίνης έχει αναφερθεί. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών αναμένεται να είναι περιορισμένη αλλά συστήνεται η κλινική παρακολούθηση των ασθενών και μία αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης μπορεί να χορηγηθεί εάν κριθεί απαραίτητο (βλέπε παρ.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 μη-καπνίζουσες και 77 % σε άνδρες καπνίζοντες ασθενείς. Η μέση αύξηση της AUC της ολανζαπίνης ήταν 52 % και 108 %, αντίστοιχα. Η χορήγηση μικρότερης u948 δοσολογίας έναρξης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φλουβοξαμίνη ή άλλο γνωστό αναστολέα του CYP1A2, όπως η σιπροφλοξασίνη. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας με έναν από τους αναστολείς του CYP1A2, το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας της ολανζαπίνης θα πρέπει να εξετάζεται.

##### Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας

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

Φλουοξετίνη (ένας αναστολέας του CYP2D6), μεμονωμένες δόσεις αντιόξινων (aluminium, magnesium) ή σιμετιδίνης, δεν έχουν αναφερθεί να επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης.

##### Δυνητικές επιδράσεις της ολανζαπίνης στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων

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

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 φαρμακευτικών ουσιών: των

τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (μεταβολιζομένων κύρια μέσω CYP2D6), της βαρφαρίνης (CYP2C9), της θεοφυλλίνης (CYP1A2) ή της διαζεπάμης (CYP3A4 και CYP2C19).

Δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις, κατά τη συγχορήγηση της ολανζαπίνης με λίθιο ή 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 του Parkinson και άνοια (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Διάστημα QTc*

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

### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

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 έγκυοι, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη. Επειδή, η εμπειρία σε ανθρώπινο οργανισμό είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνον εάν το αναμενόμενο όφελος (για τη μητέρα), δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Αυθόρμητες αναφορές έχουν πολύ σπάνια ληφθεί σχετικά με τρόμο, υπέρτονια, λήθαργο και υπνηλία σε νεογνά μητέρων οι οποίες είχαν λάβει ολανζαπίνη κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης.

Σε μια μελέτη με 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 μητέρες θα πρέπει να ενημερώνονται, ότι δεν συνιστάται να θηλάζουν, εάν λαμβάνουν ολανζαπίνη.

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

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### *Ενήλικες*

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

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

Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Μη Γνωστές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
	Ηωσινοφιλία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία	Θρομβοκυτταροπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
			Αλλεργική αντίδραση
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Αύξηση βάρους <sup>1</sup>	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης <sup>2,3</sup> Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης <sup>4</sup> Αυξημένα επίπεδα Τριγλυκεριδίων <sup>2,5</sup> Γλυκοζουρία Αύξηση της όρεξης		Εμφάνιση ή επιδείνωση διαβήτη που περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κόμα περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιστατικών (βλέπε παράγραφο 4.4) Υποθερμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
<b>Υπνηλία</b>	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 εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Κακοήθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS) (βλέπε παράγραφο 4.4) Δυστονία (περιλαμβανομένης της περιστροφής των οφθαλμικών βολβών) Όψιμη δυσκινησία Συμπτώματα απόσυρσης <sup>7</sup>
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
		Βραδυκαρδία Παράταση του διαστήματος QTc	Κοιλιακή ταχυκαρδία/ μαρμαρυγή, αιφνίδιος

		(βλέπε παράγραφο 4.4)	θάνατος (βλέπε παράγραφο 4.4)
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
	Ορθοστατική υπόταση		Θρομβοεμβολή (περιλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της θρόμβωσης των εν των βάθει φλεβών).
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>			
	Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων δυσκοιλιότητα και ξηροστομία.		Παγκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
	Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT, AST), ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)		Ηπατίτιδα περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης),
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
	Εξάνθημα	Αντίδραση φωτοευαισθησίας Αλωπεκία	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
			Ραβδομυόλυση
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
		Ακράτεια ούρων	Δυσκολία στην ούρηση
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>			
			Πριαπισμός
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
	Εξασθένιση Κόπωση Οίδημα		
<b>Έρευνες</b>			
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος <sup>8</sup>		Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης Αυξημένη ολική χολερυθρίνη	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

<sup>1</sup> Κλινικά σημαντική αύξηση βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις κατηγορίες τιμής αναφοράς

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

<sup>2</sup> Οι μέσες αυξήσεις στις τιμές των λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις λιπιδαιμικής απορρύθμισης στην τιμή αναφοράς.

<sup>3</sup> Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στις τιμές αναφοράς ( $< 5.17 \text{ mmol/l}$ ) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ( $\geq 6.2 \text{ mmol/l}$ ). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης σε κατάσταση νηστείας από οριακά κατά την τιμή αναφοράς ( $\geq 5.17 - < 6.2 \text{ mmol/l}$ ) σε υψηλά ( $\geq 6.2 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>4</sup> Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στις τιμές αναφοράς ( $< 5.56 \text{ mmol/l}$ ) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ( $\geq 7 \text{ mmol/l}$ ). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στη γλυκόζη νηστείας από οριακά επίπεδα σε κατάσταση νηστείας στις τιμές αναφοράς ( $\geq 5.56 - < 7 \text{ mmol/l}$ ) σε υψηλά ( $\geq 7 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>5</sup> Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στις τιμές αναφοράς ( $< 1.69 \text{ mmol/l}$ ) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ( $\geq 2.26 \text{ mmol/l}$ ). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα τριγλυκερίδια σε κατάσταση νηστείας από οριακά στις τιμές αναφοράς ( $\geq 1.69 \text{ mmol/l} - < 2.26 \text{ mmol/l}$ ) σε υψηλά ( $\geq 2.26 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>6</sup> Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση Παρκινσονισμού και δυστονίας σε ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την αντίστοιχη του εικονικού φαρμάκου (placebo). Οι ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη παρουσίασαν 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, αιπνία, 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 προλακτίνης στο πλάσμα είχαν υπερβεί το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους περίπου στο 30% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με ολανζαπίνη, οι οποίοι είχαν φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης στις τιμές αναφοράς. Στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών, οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες και παρέμειναν χαμηλότερες από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, η μέση μεταβολή των επιπέδων της προλακτίνης μειώθηκε με τη συνέχιση της θεραπείας, ενώ μέσες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με άλλες διαγνώσεις. Οι μέσες μεταβολές ήταν αμηλητές. Γενικά σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ολανζαπίνη οι δυνητικά συσχετιζόμενες με την αγωγή κλινικές εκδηλώσεις, που αφορούσαν στους μαστούς και στην εμμηνόρρηση (π.χ. αμηνόρροια, διόγκωση των μαστών, γαλακτόρροια σε γυναίκες και γυναικομαστία/ διόγκωση των μαστών στους άνδρες) δεν ήταν συχνές. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν στη 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.

*Μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες)*

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

#### *Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς*

Σε κλινικές δοκιμές με ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπεία με ολανζαπίνη συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης θανάτου και αγγειακών εγκεφαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών, 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 συμβαλλόμενος παράγοντας. Η συγχορήγηση της ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά ( $\geq 10\%$ ) 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  $\geq 7\%$  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  $\geq 7\%$  από το αρχικό βάρος σώματος, στο 39,9 % των ασθενών.

#### *Παιδιά και έφηβοι*

Δεν συνιστάται η χορήγηση της ολανζαπίνης σε παιδιά και εφήβους 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 έφηβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) συγκριτικά με ενήλικους ασθενείς ή μόνο τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμων κλινικών δοκιμών με έφηβους 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 υψηλότερα 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 που αναφέρονται παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 10\%$ ), συχνές ( $\geq 1\%$  και  $< 10\%$ ).

<p><b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>  <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση σωματικού βάρους <sup>9</sup>, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων <sup>10</sup>, αύξηση της όρεξης.  <i>Συχνές:</i> Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης <sup>11</sup></p>
<p><b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>  <i>Πολύ συχνές:</i> Καταστολή (συμπεριλαμβάνει: υπερυπνία, λήθαργος, υπνηλία).</p>
<p><b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>  <i>Συχνές:</i> Ξηροστομία</p>
<p><b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>  <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση των ηπατικών τρανσαμινάσεων (ALT/AST; βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p><b>Έρευνες</b>  <i>Πολύ συχνές:</i> Μειωμένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη GGT, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα <sup>12</sup>.</p>

<sup>9</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 η αύξηση βάρους  $\geq 15\%$  από το αρχικό βάρος σώματος (7,1%) και  $\geq 25\%$  ήταν συχνή (2,5%). Με μακράς διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες), 89,4% παρουσίασαν αύξηση βάρους  $\geq 7\%$ , 55,3% παρουσίασαν αύξηση βάρους  $\geq 15\%$  και 29,1% παρουσίασαν αύξηση βάρους  $\geq 25\%$  από το αρχικό βάρος σώματος.

<sup>10</sup> Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στις τιμές αναφοράς ( $< 1,016$  mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ( $\geq 1,467$  mmol/l) και μεταβολές στα τριγλυκερίδια σε κατάσταση νηστείας από οριακά στις τιμές αναφοράς ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup> Παρατηρήθηκαν συχνά μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης σε κατάσταση νηστείας από φυσιολογικά επίπεδα στις τιμές αναφοράς ( $< 4,39$  mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 5,17$  mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης σε κατάσταση νηστείας από οριακά επίπεδα στις τιμές αναφοράς ( $\geq 4,39$  mmol/l -  $< 5,17$  mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>12</sup> Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν στο 47,4% των εφήβων ασθενών

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

##### Σημεία και συμπτώματα

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

Άλλα κλινικά σημαντικά συμβάματα της υπερδοσολόγησης αποτελούν παραλήρημα, επιληπτικές κρίσεις, κώμα, πιθανό κακόηθες σύνδρομο από νευροληπτικά, αναπνευστική καταστολή, εισρόφηση, υπέρταση ή υπόταση, καρδιακή αρρυθμία (ποσοστό εμφάνισης  $< 2\%$  των περιπτώσεων υπερδοσολόγησης) και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Μοιραίες εκβάσεις έχουν αναφερθεί με οξείες υπερδοσολογήσεις τόσο χαμηλές όσο τα 450mg, αλλά και επιβίωση έχει επίσης αναφερθεί μετά από οξεία υπερδοσολόγηση 2 g ολανζαπίνης χορηγούμενης από του στόματος.

### Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

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

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακο-θεραπευτική κατηγορία: διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θειαζεπίνες, ATC κωδικός N05A H03.

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

Στις προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη έδειξε χημική συγγένεια ( $K_i < 100$  nM) για ευρύ φάσμα υποδοχέων όπως οι υποδοχείς της σεροτονίνης 5- HT<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 μουςκαρινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης 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 πειραματόζωα 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 μειώνει το ρυθμό πυροδότησης των μεσομεταιχμιακών (A<sub>10</sub>) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ έχει μικρή επίδραση στη μελαινοραβδωτή οδό (A<sub>9</sub>) η οποία εμπλέκεται στην u954 κινητικότητα. Η ολανζαπίνη περιστέλλει μια εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, δοκιμασία ενδεικτική αντιψυχωτικής δραστηριότητας, σε δόσεις που δεν προκαλούν καταληψία, μια δράση ενδεικτική εξωπυραμιδικού τύπου παρενεργειών. Αντίθετα προς άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα, 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 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.

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 σημαντικές 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 εισαγωγή μέχρι το τέλος της μελέτης 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 χορήγηση μόνο βαλπροϊκού ή λιθίου.

Σε μια μελέτη 12-μηνιαίας διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με ολανζαπίνη και κατόπιν κατανεμήθηκαν τυχαίοτητα 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 της μανίας είτε της κατάθλιψης.

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 τυχαίοτητα 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*

Η εμπειρία σε έφηβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) περιορίζεται σε βραχυχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη σχιζοφρένεια (6 εβδομάδες) και για τη μανία που σχετίζεται με διπολική διαταραχή τύπου I (3 εβδομάδες) για λιγότερους από 200 έφηβους. Η ολανζαπίνη χορηγήθηκε με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα, με δόση έναρξης 2.5, η οποία κυμάνθηκε έως και 20 mg/ήμερησίως. 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 μεγαλύτερο στους έφηβους συγκριτικά με

τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας ενώ περιορισμένα είναι τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Η ολανζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω οδών σύζευξης και οξείδωσης. Ο κύριος μεταβολίτης στο αίμα είναι u964 το 10-N-γλυκουρονίδιο, το οποίο δε διαπερνά τον αιμο-εγκεφαλικό φραγμό. Τα κυτοχρώματα P450-CYP1A2 και P450-CYP2D6 είναι υπεύθυνα, για τον σχηματισμό των N- δεσμεθυλ και 2-υδροξυμεθυλ- μεταβολιτών, οι οποίοι εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη *in vivo* φαρμακολογική δραστηριότητα από την ολανζαπίνη σε μελέτες πειραματοζώων. Η κύρια φαρμακολογική δράση οφείλεται στη μητρική ολανζαπίνη. Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολανζαπίνης, η μέση τελική ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης σε υγιή άτομα ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *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 ενήλικων περιλαμβάνουν το μειωμένο κατά μέσο όρο βάρος σώματος, και το γεγονός ότι λιγότεροι έφηβοι ήταν καπνιστές. Οι παράγοντες αυτοί ενδεχομένως συμβάλουν στην υψηλότερη 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 νευροληπτικών φαρμάκων: μείωση της δραστηριότητας, κόμα, μυϊκός τρόμος, κλονικοί σπασμοί, σιελόρροια και μείωση του σωματικού βάρους. Οι μέσες θανατηφόρες δόσεις ήταν περίπου 210 mg/kg (σε ποντικούς) και 175 mg/kg (σε αρουραίους). Μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg έγιναν ανεκτές σε κύνες χωρίς την εμφάνιση θανάτων. Τα κλινικά σημεία περιλάμβαναν καταστολή, αταξία, μυϊκό τρόμο, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Σε πιθήκους, μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν πλήρη εξάντληση ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, μερική απώλεια της συνείδησης.

#### Τοξικότητα μετά από επανειλημμένες δόσεις

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

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

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

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

#### Μεταλλαξογένεση

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

#### Καρκινογένεση

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

### **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Αμυλούχο γλυκολικό νάτριο (τύπος Α)  
Στεατικό μαγνήσιο

#### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

#### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 έτη.

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

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

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

Τα χάπια διατίθενται σε μπλίστερ από αλουμίνιο, που περιέχουν 28 ή 56 χάπια σε χάρτινη συσκευασία.  
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

Καμία ειδική υποχρέωση

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

LAVIPHARM HELLAS A.E.

Αγίας Μαρίνας, 190 02 Παιανία, Αττική.

Τηλ.: 210 6691 390, Fax: 210 6642 310

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

20166/26-6-08

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

26/06/2008

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

04/2010