

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Olanzalet 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olanzalet 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olanzalet 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ολανζαπίνη.

Εκδοχα:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 116.6 mg άνυδρη λακτόζη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ολανζαπίνη.

Εκδοχα:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 233.2 mg άνυδρη λακτόζη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ολανζαπίνη.

Εκδοχα:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 304.3 mg άνυδρη λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Δισκία 5 mg: Στρογγυλά, αμφίκυρτα, λευκού χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με διάμετρο 8 mm περίπου, με το "O1" τυπωμένο στη μια πλευρά.

Δισκία 10 mg: Στρογγυλά, αμφίκυρτα, λευκού χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με διάμετρο 10 mm περίπου, με το "O3" τυπωμένο στη μια πλευρά.

Δισκία 20 mg: Ωοειδή, αμφίκυρτα, ανοιχτού ρόζ χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με διαστάσεις 7.5 x 14.5 mm περίπου, με το "O" τυπωμένο στη μια πλευρά.

## 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 δόση έναρξης της ολανζαπίνης είναι 10 mg/ημερησίως.

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

Πρόληψη υποτροπών στη διπολική διαταραχή: Η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης είναι 10 mg/ημερησίως. Για ασθενείς που λαμβάνουν ολανζαπίνη για τη θεραπεία μανιακού επεισοδίου, να συνεχίζεται η θεραπεία για την πρόληψη υποτροπών στην ίδια δόση. Εάν ένα νέο μανιακό, μικτό, ή καταθλιπτικό επεισόδιο εμφανιστεί, η θεραπεία με ολανζαπίνη θα πρέπει να συνεχιστεί (με αναπροσαρμογή/βελτιστοποίηση της δόσης, 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 δόση 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 δόση, 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 ηλικίας κάτω των 18 ετών εξαιτίας της έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2). Μεγαλύτερες αυξήσεις βάρους, λιπιδίων και μεταβολές των επιπέδων της προλακτίνης, έχουν εμφανιστεί σε μικρής διάρκειας μελέτες σε έφηβους ασθενείς σε σχέση με μελέτες σε ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2)

### Ηλικιωμένοι

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

### Νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια

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

### Φύλο

Η δόση έναρξης και το εύρος της δόσης δεν απαιτείται συνήθως να τροποποιούνται για γυναίκες ασθενείς σε σχέση με άνδρες ασθενείς.

### Καπνιστές

Η δόση έναρξης και το εύρος της δόσης δεν απαιτείται, συνήθως, να τροποποιούνται σε μη-καπνιστές σε σχέση με καπνιστές.

Σε περίπτωση, όπου συνυπάρχουν περισσότεροι από έναν παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να

επιρεάσουν και να επιβραδύνουν το μεταβολισμό (θήλυ φύλο, ηλικιωμένος ασθενής, μη-καπνιστής), θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της δόσης. Η σταδιακή αύξηση της δόσης, όταν ενδείκνυται, πρέπει να είναι συντηρητική, στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2)

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία 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 μελέτες (διάρκειας 6-12 εβδομάδων), σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέσης ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της επίπτωσης θανάτου στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη συγκριτικά με εκείνη για τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo) (3,5% έναντι 1,5% αντιστοίχως). Η υψηλότερη επίπτωση θανάτου δεν σχετιζόταν με τη δόση της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση 4,4 mg) ή τη διάρκεια της αγωγής. Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να προδιαθέτουν τον πληθυσμό αυτό των ασθενών σε αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν: ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, πλημμελής θρέψη και αφυδάτωση, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία από ή χωρίς εισρόφηση) ή συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών. Ωστόσο, η επίπτωση θανάτου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς σε θεραπεία με ολανζαπίνη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

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

#### Νόσος του Parkinson

Η χορήγηση της ολανζαπίνης για τη θεραπεία ψύχωσης που σχετίζεται με αγωνιστή ντοπαμίνης σε ασθενείς με νόσο Parkinson δεν συστήνεται. Σε κλινικές δοκιμές, επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων και των ψευδαισθήσεων αναφέρθηκε πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.8), και η ολανζαπίνη δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο (placebo) στην θεραπεία των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Στις δοκιμές αυτές, οι ασθενείς απαιτείτο αρχικά να

είναι σταθεροποιημένοι στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των αντι-Παρκινσονικών φαρμακευτικών προϊόντων (αγωνιστής ντοπαμίνης) και να παραμένουν στα ίδια αντι-Παρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογίες, καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η αρχική δόση της ολανζαπίνης ήταν 2,5 mg/ημερησίως και τιτλοποιήθηκε σε μέγιστη δόση 15 mg/ημερησίως, ανάλογα με τη κρίση του ερευνητή.

#### Νευροληπτικό Κακόηθες 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, εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα σημεία πιθανώς περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μυοσφαιρινουρία (ραβδομύδωση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS ή ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς άλλες επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις του NMS, η χορήγηση όλων των αντιψυχωτικών φαρμάκων, περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Υπεργλυκαιμία και διαβήτης

Υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση διαβήτη, η οποία περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κόμα, έχει σπάνια αναφερθεί, περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια προϋπάρχουσα αύξηση βάρους του σώματος έχει αναφερθεί, η οποία ίσως είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται κατάλληλος κλινικός έλεγχος, σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωτικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιουδήποτε αντιψυχωσικούς παράγοντες περιλαμβανομένου του Olanzalet 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 σακχαρώδους 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 μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται καταλλήλως κλινικά, ιδιαίτερα σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών των λιπιδίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιουδήποτε αντιψυχωσικούς παράγοντες περιλαμβανομένου του Olanzalet θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε έλεγχο των λιπιδίων του ορού σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωτικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Αντιχολινεργική δραστηριότητα

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

#### Ηπατική λειτουργία

Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών 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 περιορισμό της ηπατικής λειτουργικής επάρκειας και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με δυναμικά ηπατοτοξικά φάρμακα. Σε περίπτωση αύξησης της ALT και/ή AST κατά την διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να σχεδιασθεί παρακολούθηση και να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης. Σε περιπτώσεις όπου έχει διαγνωσθεί ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μκτής 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.

#### QT διάστημα

Σε κλινικές δοκιμές, κλινικά σημαντικές παρατάσεις στα διαστήματα του διορθωμένου QT (QTc) (διόρθωση του διαστήματος QT κατά Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  milliseconds [msec] οποτεδήποτε μετά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με αρχική εκτίμηση QTcF <500 msec) ήταν όχι συχνές (0,1% έως 1%) σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη, χωρίς σημαντικές διαφορές στα σχετιζόμενα καρδιακά συμβάματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo). Εντούτοις, όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, προσοχή απαιτείται όταν η ολανζαπίνη συγχορηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.

#### Θρομβοεμβολή

Χρονική συσχέτιση της αγωγής με ολανζαπίνη και φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχει πολύ σπάνια (<0,01%) αναφερθεί. Δεν έχει θεμελιωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής και της αγωγής με ολανζαπίνη. Εντούτοις, αφού οι ασθενείς με σχιζοφρένεια, συχνά εμφανίζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης VTE, όπως η ακινητοποίηση των ασθενών, θα πρέπει να προσδιορίζονται και να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα.

#### Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ

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

#### Επιληπτικές κρίσεις

Η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται, με προσοχή, σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών

κρίσεων ή σε ασθενείς με παράγοντες οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν μείωση της επιληπτικής ουδού. Οι επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών, ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί.

#### Όψιμη Δυσκινησία

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

#### Ορθοστατική υπόταση

Ορθοστατική υπόταση σπάνια παρατηρήθηκε όχι συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, συνιστάται η αρτηριακή πίεση να μετράται περιοδικά σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

#### Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Σε αναφορές για την ολανζαπίνη μετά την κυκλοφορία της, περιπτώσεις αιφνίδιου καρδιακού θανάτου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ολανζαπίνη. Σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης της ομάδας των ατύπων αντιψυχωσικών, ο πιθανός κίνδυνος του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σε ασθενείς υπο αγωγή με ολανζαπίνη, ήταν περίπου διπλάσιος του κινδύνου σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή με αντιψυχωσικά. Στην μελέτη, ο κίνδυνος από την αγωγή με ολανζαπίνη ήταν συγκρίσιμος με τον κίνδυνο από την αγωγή με άτυπα αντιψυχωσικά που περιλαμβάνονταν στη συγκεντρωτική ανάλυση.

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

Η ολανζαπίνη δεν ενδύκνυται για χρήση στην αγωγή παιδιών και εφήβων. Μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών παρουσίασαν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν αύξηση σωματικού βάρους, μεταβολές στις μεταβολικές παραμέτρους και αυξήσεις των επιπέδων προλακτίνης. Μακράς διάρκειας αποτελέσματα που σχετίζονται με αυτά τα συμβάματα δεν έχουν μελετηθεί και παραμένουν άγνωστα (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

#### Λακτόζη

Τα δισκία Olanzalet 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.

#### Λεκιθίνη σόγιας

Αν κάποιος ασθενής έχει υπερευαισθησία στα φιστίκια ή στη σόγια, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιεί αυτό το φάρμακο.

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### Δυνητικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη

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

ιδιότητες της ολανζαπίνης.

#### Επαγωγή του CYP1A2

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

#### Αναστολή του CYP1A2

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

#### Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας

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

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

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

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

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

Δεν συστήνεται η συγχορήγηση ολανζαπίνης με αντι-Παρκινσονικά φάρμακα σε ασθενείς με

νόσο Parkinson και άνοια (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### QTc διάστημα

Απαιτείται προσοχή όταν η ολανζαπίνη συγχρησιμοποιείται 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 έγκυες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη. Ωστόσο, επειδή, η εμπειρία στον άνθρωπο είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται στην εγκυμοσύνη μόνον εάν το αναμενόμενο όφελος, δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Αυθόρμητες αναφορές έχουν πολύ σπάνια ληφθεί σχετικά με τρόμο, υπέρταση, 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 μηχανών, περιλαμβανομένων των οχημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Ενήλικες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες (παρατηρήθηκαν σε  $\geq 1\%$  των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, ήταν υπνηλία, αύξηση σωματικού βάρους, ηωσινοφιλία, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, χοληστερόλης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων (βλέπε παράγραφο 4.4), γλυκοζουρία, αυξημένη όρεξη, ζάλη, ακαθισία, 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 την διάρκεια κλινικών δοκιμών και αυθόρμητων αναφορών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 10\%$ ), 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	Θρομβοκυτοπενία
<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>			
Υπνηλία	Ζάλη Ακαθυσία <sup>6</sup> Παρκινσονισμός <sup>6</sup> Δυσκινησία <sup>6</sup>		Επιληπτικές κρίσεις όπου στις περισσότερες περιπτώσεις είχαν αναφερθεί ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS) (βλέπε παράγραφο 4.4) Δυστονία (περιλαμβανομένης της περιστροφής των οφθαλμικών βολβών) Οψιμη δυσκινησία Συμπτώματα διακοπής <sup>7</sup>
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			

		Βραδυκαρδία παράταση του διαστήματος QTc (βλέπε παράγραφο 4.4)	Κοιλιακή ταχυκαρδία/ μαρμαρυγή, αιφνίδιος 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 στην 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>			
	Εξάθημα	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Αλωπεκία	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
			Ραβδομύλυση
<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 σωματικού βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις κατηγορίες με αρχική εκτίμηση Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Μετά την βραχυπρόθεσμη θεραπεία (μέση διάρκεια 47 ημέρες), η αύξηση βάρους  $\geq 7\%$  από το αρχικό βάρος 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 μακροοχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες) (64,4%, 31,7%, και 12,3% αντίστοιχα)

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

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

<sup>4</sup> Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ( $< 5.56\text{ mmol/l}$ ) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ( $\geq 7\text{ mmol/l}$ ). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στη γλυκόζη νηστείας από οριακά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ( $\geq 5.56 - < 7\text{ mmol/l}$ ) στην έναρξη των κλινικών μελετών σε υψηλά ( $\geq 7\text{ mmol/l}$ ).

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

<sup>6</sup> Σε κλινικές μελέτες, η επίπτωση Παρκινσονισμού και δυστονίας σε ασθενείς υπό ολανζαπίνη ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την αντίστοιχη του εικονικού φαρμάκου (placebo). Οι λαμβάνοντες ολανζαπίνη ασθενείς είχαν μία χαμηλότερη

επίπτωση Παρκινσονισμού, ακαθυσίας 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 πιο σπάνια όψιμη δυσκινησία και/ή άλλα όψιμα εξωπυραμιδικού τύπου συνδρομα.

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

<sup>8</sup> Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως και 12 εβδομάδων, οι συγκεντρώσεις των επιπέδων προλακτίνης του πλάσματος είχαν υπερβεί το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους περίπου στο 30% των ασθενών υπο αγωγή με ολανζαπίνη, με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης στην αρχική εκτίμηση. Στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών, οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες και παρέμειναν χαμηλότερες από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους. 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 αμελητέες. Γενικά σε ασθενείς υπο αγωγή με ολανζαπίνη οι δυνητικά συσχετιζόμενες με την αγωγή κλινικές εκδηλώσεις που αφορούσαν τους μαστούς και την εμμηνόρροια (πχ αμηνόρροια, διόγκωση των μαστών, γαλακτόρροια, σε γυναίκες και γυναικομαστια/διόγκωση των μαστών στους άνδρες) δεν ήταν συχνές. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν την σεξουαλική λειτουργία (π.χ στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες και μειωμένη γενετήσια ορμή και στα δύο φύλλα) και που δυνητικά συσχετίζονται με την αγωγή, παρατηρήθηκαν συχνά.

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

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

#### Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε κλινικές δοκιμές με ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπεία με ολανζαπίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση θανάτου και αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες (CVAE), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης, σε αυτή τη 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 μελέτες σε ασθενείς με φαρμακο-επαγώμενη (αγωνιστή ντοπαμίνης) ψύχωση στο πλαίσιο νόσου Parkinson, επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων και των ψευδαισθήσεων αναφέρθηκε πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo).

Σε μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς με διπολική μανία, η συγχορήγηση βαλπροϊκού με ολανζαπίνη, είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ουδετεροπενίας σε ποσοστό 4,1%. Τα υψηλά επίπεδα πλάσματος του βαλπροϊκού ενδέχεται να είναι ένας πιθανός συνεισφέρων παράγοντας. Η συγχορήγηση της ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά ( $\geq 10\%$ ) 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 ηλικίας κάτω των 18 ετών. Παρόλο που δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές σχεδιασμένες για να συγκρίνουν τους εφήβους με τους ενήλικες, τα δεδομένα από μελέτες σε εφήβους συγκρίθηκαν με τα δεδομένα από τις δοκιμές σε ενήλικες.

Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) συγκριτικά με ενήλικες ασθενείς ή μόνο τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμων κλινικών δοκιμών με εφήβους ασθενείς. Κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ( $\geq 7\%$ ) παρατηρήθηκε πιο συχνά στην ομάδα των εφήβων ασθενών σε σύγκριση με τους ενήλικες με συγκρίσιμη με συγκρίσιμη έκθεση στο φάρμακο. Το ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους και η αναλογία των εφήβων ασθενών που παρουσίασαν κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερα σε αυτούς υπο μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες) από ότι υπο της βραχείας διάρκειας έκθεση.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 10\%$ ), συχνές ( $\geq 1\%$  και  $< 10\%$ ).

<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>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b> <i>Πολύ συχνές:</i> Καταστολή (περιλαμβάνει: υπερυπνία, λήθαργο, υπνηλία).
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b> <i>Συχνές:</i> Ξηροστομία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b> <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση των ηπατικών τρανσαμινάσεων (ALT/AST; βλέπε παράγραφο 4.4).
<b>Έρευνες</b> <i>Πολύ συχνές:</i> Μειωμένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη GGT, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος <sup>12</sup> .

<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 ήταν 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 στην αρχική εκτίμηση ( $< 1.016$  mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ( $\geq 1.467$  mmol/l) και μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστείας από οριακά στην αρχική εκτίμηση ( $\geq 1.016$  mmol/l -  $< 1.467$  mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 1.467$  mmol/l).

<sup>11</sup> Παρατηρήθηκαν συχνά μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από

φυσιολογικά επίπεδα στην αρχική εκτίμηση (<4.39 mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 5.17$  mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από οριακά επίπεδα στην αρχική εκτίμηση ( $\geq 4.39$  mmol/l - < 5.17 mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 5.17$  mmol/l).

<sup>12</sup> Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος παρατηρήθηκαν σε 47.4% των εφήβων ασθενών.

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Σημεία και συμπτώματα

Πολύ συχνά συμπτώματα της υπερδοσολόγησης (με ποσοστό εμφάνισης >10%) περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, διέγερση/επιθετικότητα, δυσαρθρία, ποικίλα εξωπυραμδικά συμπτώματα και μειωμένο επίπεδο συνείδησης, το οποίο κυμαίνεται από καταστολή έως κώμα.

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

### Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

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

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: διαζεπίνες οξαζεπίνες και θειαζεπίνες, κωδικός ATC 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 χολινεργικοί μουσκαρινικοί υποδοχείς M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, οι αδρενεργικοί υποδοχείς α<sub>1</sub> και οι υποδοχείς της ισταμίνης H<sub>1</sub>. Οι μελέτες συμπεριφοράς σε ζώα με την ολανζαπίνη έδειξαν 5- HT<sub>1</sub> 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 (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ έχει μικρή επίδραση στη ραβδωτή οδό (A9) η οποία εμπλέκεται στην κινητική λειτουργία. Η ολανζαπίνη μείωσε μια εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, δοκιμασία ενδεικτική αντιψυχωτικής δραστηριότητας, σε δόσεις μικρότερες από αυτές που προκαλούν καταληψία, μια δράση ενδεικτική κινητικών παρενεργειών. Αντίθετα προς άλλους αντιψυχωτικούς παράγοντες, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μια “αγχολυτική” δοκιμασία.

Σε μελέτη Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) μιας εφ’άπαξ δόσης (10 mg) σε υγιείς εθελοντές, η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης με τους 5- HT<sub>2A</sub> υποδοχείς από ότι με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D<sub>2</sub>. Επιπλέον, μελέτη σχιζοφρενικών ασθενών με χρήση 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 σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στα αρνητικά όπως επίσης και στα θετικά συμπτώματα.

Σε μια πολυεθνική, διπλή-τυφλή, συγκριτική μελέτη σχιζοφρένειας, σχιζοσυναισθηματικών και συναφών διαταραχών, η οποία περιελάμβανε 1.481 ασθενείς με ποικίλου βαθμού συνοδά καταθλιπτικά συμπτώματα (μέση βαθμολογία κατά την εισαγωγή στην μελέτη 16,6 στην Κλίμακα Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), μία προοπτική δευτερογενής ανάλυση της μεταβολής της συναισθηματικής βαθμολογίας από την αρχική εκτίμηση ως το καταληκτικό της σημείο έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή (p=0,001) στους ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη (-6,0) συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν αλοπεριδόλη (-3,1).

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

Σε μια μελέτη 12-μηνιαίας διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με ολανζαπίνη και κατόπιν καταναμήθηκαν τυχαίοποιημένα σε ολανζαπίνη ή εικονικό φάρμακο (placebo), η ολανζαπίνη έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή

έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo), στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης, που αφορούσε την υποτροπή της διπολικής διαταραχής. Η ολανζαπίνη επίσης εμφάνισε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) στην πρόληψη υποτροπής είτε προς μανία είτε προς κατάθλιψη.

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

Σε μια 18-μηνιαία μελέτη συγχορήγησης, σε ασθενείς σε μανιακό ή μικτό επεισόδιο, οι οποίοι σταθεροποιήθηκαν με ολανζαπίνη και ένα σταθεροποιητή της διάθεσης (λίθιο ή βαλπροϊκό), η μακροχρόνια συγχορήγηση 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) είναι περιορισμένη σε μικρής διάρκειας δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη σχιζοφρένεια (6 εβδομάδες) και για τη μανία που σχετίζεται με διπολική διαταραχή τύπου I (3 εβδομάδες) και περιελάμβανε λιγότερους από 200 έφηβους. Η ολανζαπίνη χορηγήθηκε με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα με δόση έναρξης 2.5 που κυμάνθηκε έως και 20 mg/ημερησίως. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με ολανζαπίνη, οι έφηβοι παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους σε σύγκριση με τους ενήλικες. Το μέγεθος των αλλαγών στις τιμές νηστείας της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της προλακτίνης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερη στους έφηβους συγκριτικά με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν 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 οξειδωσης. Ο κύριος μεταβολίτης στο αίμα είναι το 10-N-γλυκουρονίδιο, το οποίο δε διαπερνά τον αιμο-εγκεφαλικό φραγμό. Τα κυτοχρώματα P450-CYP1A2 και P450-CYP2D6 συνεισφέρουν στον σχηματισμό των N- δεσμεθυλ και 2-υδροξυμεθυλ- μεταβολιτών, οι οποίοι εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη *in vivo* φαρμακολογική δραστηριότητα από την ολανζαπίνη σε μελέτες ζώων. Η κύρια φαρμακολογική δράση οφείλεται στη μητρική ουσία της ολανζαπίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολανζαπίνης, η μέση τελική ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης σε υγιή άτομα ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (65 ετών ή περισσότερο) σε σύγκριση με μη ηλικιωμένα υγιή άτομα, η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης ήταν παρατεταμένη (51,8 έναντι 33,8 ώρες) και η κάθαρση ήταν ελαττωμένη (17,5 έναντι 18,2 l/hr). Οι φαρμακοκινητικές διαφορές σε ηλικιωμένα άτομα ευρίσκονται εντός των ορίων διακύμανσης που παρατηρούνται σε μη ηλικιωμένα άτομα.



Σε 44 σχιζοφρενικούς ασθενείς ηλικίας > 65 ετών, οι οποίοι έλαβαν δόσεις ολανζαπίνης μεταξύ 5 και 20 mg/ημερησίως, δεν παρατηρήθηκε κάποιο ιδιαίτερο περίγραμμα (προφίλ) ανεπιθύμητων ενεργειών.

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

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

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

Από τα δεδομένα μίας μελέτης 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  $\alpha_1$ -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, ενώ λιγότεροι έφηβοι ήταν καπνιστές. Οι παράγοντες αυτοί πιθανά συμβάλουν στη μεγαλύτερη κατά μέσο όρο έκθεση που παρατηρήθηκε στους εφήβους.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Οξεία (εφάπαξ- δόσης) τοξικότητα

Τα σημεία της από του στόματος τοξικότητας στα τρωκτικά ήταν χαρακτηριστικά των ισχυρών 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, τρόμο, αύξηση του καρδιακού ρυθμού, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Σε πιθήκους, εφάπαξ από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν πλήρη κατάπτωση και σε υψηλότερες δόσεις, μερική απώλεια της συνείδησης.

#### Τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις

Σε μελέτες διάρκειας μέχρι 3 μηνών σε ποντικούς και μέχρι 1 έτους σε αρουραίους και κύνες, οι κύριες επιδράσεις ήταν καταστολή του ΚΝΣ, αντιχολινεργικές 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 κολπικού επιθηλίου και του μαζικού αδένου.

#### Αιματολογική τοξικότητα

Επιδράσεις στις αιματολογικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν σε όλα τα είδη ζώων, συμπεριλαμβανόμενων των δοσοεξαρτώμενων 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 αναπαραγωγική ικανότητα

Η ολανζαπίνη δεν έχει τερατογόνες επιδράσεις. Η καταστολή επηρέασε την ικανότητα ζευγαρώματος των αρρένων αρουραίων. Οι οιστρικοί κύκλοι επηρεάστηκαν σε δόσεις 1,1 mg/kg (3 φορές ανώτερες της 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.

#### Μεταλλαξιγένεση

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

#### Καρκινογένεση

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Lactose anhydrous

Microcrystalline cellulose

Crospovidone  
Magnesium stearate

Επικάλυψη δισκίου:

*Δισκία Olanzalet 5 mg, 10 mg:*

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Lecithin soya (E322)  
Xanthan gum (E415)

*Δισκία Olanzalet 20 mg:*

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Lecithin soya (E322)  
Xanthan gum (E415)  
Iron oxide Red (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες από Aluminium/Aluminium σε συσκευασίες των 7, 28, 56 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση

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

ALET PHARMACEUTICALS ABEE  
Αϊδινίου 26,  
Χαϊδάρι  
124 61, Αθήνα  
Ελλάδα

Τηλ: 210 5698610  
E-mail: info@aletpharmaceuticals.gr

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

5mg: 56714/18-8-2010  
10mg: 56715/18-8-2010  
20mg: 56717/18-8-2010

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
18-8-2010

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
18-8-2010