

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bloonis 2,5 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Bloonis 5 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Bloonis 7,5 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Bloonis 10 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Bloonis 15 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Bloonis 20 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg ολανζαπίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 42,81 mg άνυδρης λακτόζης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ολανζαπίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 85,62 mg άνυδρης λακτόζης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7,5 mg ολανζαπίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 128,44 mg άνυδρης λακτόζης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ολανζαπίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 171,25 mg άνυδρης λακτόζης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ολανζαπίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 256,87 mg άνυδρης λακτόζης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ολανζαπίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 342,50 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Bloonis 2,5 mg: στρογγυλό, λείο, αμφίκυρτο λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Bloonis 7,5: στρογγυλό, λείο, αμφίκυρτο λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Bloonis 5 mg: στρογγυλό, λευκό αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά.
Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

Bloonis 10 mg: στρογγυλό, λευκό αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά.
Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

Bloonis 15 mg: μορφή καψακίου, αμφίκυρτο, μπλε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

Bloonis 20 mg: μορφή καψακίου, αμφίκυρτο, ροζ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

Η ολανζαπίνη είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη διάρκεια της 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 (βλ. παράγραφο 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

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

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

Πρόληψη υποτροπών στη διπολική διαταραχή: Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg/ημέρα. Για ασθενείς που λαμβάνουν ολανζαπίνη για τη θεραπεία του 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 βελτιστοποίηση της δόσης, εάν κριθεί αναγκαίο), με συμπληρωματική αγωγή για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων μεταβολής της διάθεσης, όταν ενδείκνυται κλινικά.

Κατά τη 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/ημέρα. Αύξηση της δόσης σε ανώτερη από τη συνιστώμενη αρχική δόση συνιστάται να γίνεται μόνο μετά από κατάλληλη κλινική επανεκτίμηση και γενικά θα πρέπει να πραγματοποιείται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 24 ωρών. Η ολανζαπίνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί ανεξαρτήτως γευμάτων, καθώς η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Σταδιακή μείωση της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διακοπή της ολανζαπίνης.

Παιδιά και έφηβοι

Η ολανζαπίνη δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και σε εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Μια μεγαλύτερη αλλαγή στην αύξηση του σωματικού βάρους, καθώς και μεταβολές των λιπιδίων και της προλακτίνης έχουν αναφερθεί σε βραχυπρόθεσμες μελέτες εφήβων ασθενών από ότι σε μελέτες ενηλίκων ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Μια μικρότερη αρχική δόση (5 mg/ημέρα) συνήθως δεν ενδείκνυται, αλλά πρέπει να εξετάζεται για εκείνους των 65 ετών και άνω, όταν κλινικοί παράγοντες το απαιτούν (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια

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

Φύλο

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

Καπνιστές

Η αρχική δόση και το εύρος της δοσολογίας δεν απαιτείται συνήθως να τροποποιούνται σε μη-καπνιστές σε σχέση με καπνιστές.

Όταν συνυπάρχουν περισσότεροι από ένας παράγοντας οι οποίοι πιθανόν να μειώσουν το μεταβολισμό (θήλυ φύλο, ηλικιωμένος ασθενής, μη-καπνιστής), θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της αρχικής 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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη διάρκεια της αντιψυχωσικής αγωγής, η βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς πιθανόν να χρειαστεί αρκετές ημέρες έως κάποιες εβδομάδες. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την περίοδο αυτή.

Ψύχωση και/ή διαταραχές συμπεριφοράς σχετιζόμενες με άνοια

Η ολανζαπίνη δεν είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία ψύχωσης και/ή διαταραχές συμπεριφοράς σχετιζόμενες με άνοια και δε συνιστάται να χρησιμοποιείται στην ιδιαίτερη αυτή ομάδα ασθενών λόγω αύξησης της θνησιμότητας και του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές (διάρκειας 6-12 εβδομάδων), ηλικιωμένων ασθενών (μέσης ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση και/ή διαταραχές συμπεριφοράς σχετιζόμενες με άνοια, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση στην επίπτωση θανάτου στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη συγκριτικά με εκείνη για τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (3,5% έναντι 1,5% αντιστοίχως). Η μεγαλύτερη 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 αυτόν τον πληθυσμό ασθενών σε αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν: ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, κακή διατροφή και αφυδάτωση, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία, με ή χωρίς εισρόφηση) ή ταυτόχρονη χρήση βενζοδιαζεπινών. Ωστόσο, η επίπτωση θανάτου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς σε θεραπεία με ολανζαπίνη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Στις ίδιες κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αγγεία του εγκεφάλου (CVAE, π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων. Υπήρξε μια τριπλάσια αύξηση των CVAE στους ασθενείς που ήταν σε αγωγή με ολανζαπίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1,3% έναντι 0,4%, αντιστοίχα). Όλοι οι ασθενείς σε θεραπεία με ολανζαπίνη και εικονικό φάρμακο που εμφάνισαν κάποιο επεισόδιο από τα αγγεία του εγκεφάλου είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Ηλικία > 75 ετών και αγγειακού/μικτού τύπου άνοια διαπιστώθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για CVAE που σχετίζονται με την αγωγή με ολανζαπίνη. Η αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης δεν τεκμηριώθηκε στις δοκιμές αυτές.

Νόσος του Parkinson

Η χρήση της ολανζαπίνης στην αγωγή της ψύχωσης που σχετίζεται με αγωνιστές ντοπαμίνης σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, δε συνιστάται. Σε κλινικές δοκιμές, επιδείνωση της παρκινσονικής συμπτωματολογίας και των ψευδαισθήσεων αναφέρθηκαν πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8) και η ολανζαπίνη δεν ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην αγωγή των ψυχωσικών συμπτωμάτων. Σε αυτές τις δοκιμές, οι ασθενείς απαιτείτο αρχικά να είναι σταθεροποιημένοι στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των αντι-παρκινσονικών φαρμάκων (αγωνιστών ντοπαμίνης) και να παραμένουν στα ίδια αντι-παρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η ολανζαπίνη άρχισε στα 2,5 mg/ημέρα και τιτλοποιήθηκε σε ένα μέγιστο των 15 mg/ημέρα με βάση την κρίση του ερευνητή.

Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο

Το Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (Neuroleptic Malignant Syndrome - NMS) είναι μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση που σχετίζεται με αντιψυχωσικό φαρμακευτικό προϊόν. Σπάνια περιπτώσεις που αναφέρθηκαν ως NMS έχουν επίσης ληφθεί να συσχετίζονται με την ολανζαπίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του NMS είναι υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, μεταβολή στη νοητική κατάσταση και ενδείξεις αστάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, διαφόρηση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα σημεία πιθανόν να περιλαμβάνουν αυξημένη κίνηση της φωσφορικής κρεατίνης, μυοσφαιρινουρία, (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Αν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS ή παρουσιαστεί με ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς πρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις του NMS, όλα τα αντιψυχωσικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της ολανζαπίνης πρέπει να διακοπούν.

Υπεργλυκαιμία και διαβήτης

Υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση του διαβήτη, περιστασιακά σχετιζόμενη με κετοξέωση ή κόμα, έχει σπάνια αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κάποιες περιπτώσεις, προηγούμενη αύξηση στο βάρος του σώματος έχει αναφερθεί, η οποία πιθανόν να είναι ένας παράγοντας προδιάθεσης. Συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική των ψυχώσεων.

Ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντιψυχωσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της Ολανζαπίνης, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολυουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης. Το βάρος πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Μεταβολές των λιπιδίων

Ανεπιθύμητες μεταβολές στα λιπίδια έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως απαιτείται κλινικά, ειδικά σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών των λιπιδίων. Ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντιψυχωσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της Ολανζαπίνης, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για τα λιπίδια σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική των ψυχώσεων.

Αντιχολινεργική δραστηριότητα

Ενώ η ολανζαπίνη έδειξε αντιχολινεργική δραστηριότητα *in vitro*, η εμπειρία κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών αποκάλυψε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης σχετιζόμενων περιστατικών. Ωστόσο, επειδή η κλινική εμπειρία με την ολανζαπίνη σε ασθενείς με συνυπάρχουσες ασθένειες είναι περιορισμένη, συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη ή παραλυτικό ειλεό και σχετιζόμενες καταστάσεις.

Ηπατική λειτουργία

Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) έχουν παρατηρηθεί συχνά, ειδικά στα αρχικά στάδια της αγωγής. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένες ALT και/ή AST, σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καταστάσεις σχετιζόμενες με περιορισμένη ηπατική λειτουργική εφεδρεία και σε ασθενείς που είναι σε αγωγή με δυναμικά ηπατοτοξικά φάρμακα. Στην περίπτωση αυξημένης ALT και/ή AST κατά τη διάρκεια της αγωγής, πρέπει να προγραμματιστεί παρακολούθηση και να εξεταστεί η μείωση της δόσης. Σε περιπτώσεις όπου έχει διαγνωστεί ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένων ηπατοκυτταρικής, χολοστατικής ή μικτής ηπατικής βλάβης), η αγωγή με ολανζαπίνη πρέπει να διακοπεί.

Ουδετεροπενία

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων και/ή ουδετερόφιλων για οποιοδήποτε λόγο, σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ουδετεροπενία, σε ασθενείς με ιστορικό καταστολής/τοξικότητας του μυελού των οστών προκαλούμενης από φάρμακα, σε ασθενείς με καταστολή του μυελού των οστών απότοκο συνυπάρχουσας ασθένειας, θεραπείας με ακτινοβολίες ή χημειοθεραπεία και σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικές καταστάσεις ή με μυελοϋπερπλαστική νόσο. Ουδετεροπενία έχει συχνά αναφερθεί όταν η ολανζαπίνη και το βαλπροϊκό χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακοπή της αγωγής

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

Διάστημα QT

Σε κλινικές δοκιμές, κλινικά σημαντικές παρατάσεις του διαστήματος QTc [διόρθωση του διαστήματος QT κατά Fridericia (QTcF) ≥ 500 χιλιοστοδευτερόλεπτα (msec) οποτεδήποτε μετά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με αρχική τιμή QTcF < 500 msec] δεν ήταν συχνές (0,1% έως 1%) σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη, χωρίς σημαντικές διαφορές στα σχετιζόμενα καρδιακά συμβάματα συγκρινόμενα με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, όπως με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή όταν η ολανζαπίνη συνταγογραφείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QTc, ειδικά στους ηλικιωμένους, στους ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησαιμία.

Θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Επειδή οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντιψυχωσικά συχνά παρουσιάζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πρέπει να αναγνωριστούν πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με την ολανζαπίνη και να ληφθούν προληπτικά μέτρα.

Χρονική συσχέτιση της αγωγής με ολανζαπίνη και φλεβικής θρομβοεμβολής έχει αναφερθεί πολύ σπάνια (< 0,01%). Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολών και της αγωγής με ολανζαπίνη. Ωστόσο, αφού οι ασθενείς με σχιζοφρένεια συχνά παρουσιάζονται με επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, π.χ. ακινητοποίηση των ασθενών, θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα.

Γενική δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Με δεδομένες τις κύριες επιδράσεις της ολανζαπίνης στο ΚΝΣ, συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που δρουν κεντρικά και με τα οιοπνευματώδη. Επειδή η ολανζαπίνη εμφανίζει ντοπαμινικό ανταγωνισμό *in vitro*, η ολανζαπίνη πιθανόν να ανταγωνιστεί τις επιδράσεις των άμεσων ή έμμεσων αγωνιστών 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 μειώσουν τον επιληπτικό ουδό. Σπασμοί έχουν σπάνια αναφερθεί να εμφανίζονται σε ασθενείς όταν είναι σε αγωγή με ολανζαπίνη. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών, έχει αναφερθεί ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις.

Όψιμη δυσκινησία

Σε συγκριτικές μελέτες ετήσιας ή μικρότερης διάρκειας, η ολανζαπίνη σχετίστηκε με μία στατιστικά σημαντική χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης φαρμακο-επαγόμενης δυσκινησίας. Ωστόσο, ο κίνδυνος της όψιμης δυσκινησίας αυξάνεται με τη μακροχρόνια έκθεση και για αυτό εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας σε ασθενή υπό ολανζαπίνη, θα πρέπει να εξεταστεί μείωση της δόσης ή διακοπή της. Αυτά τα συμπτώματα πιθανόν προσωρινά να επιδεινωθούν ή ακόμη και να εμφανιστούν μετά από διακοπή της αγωγής.

Ορθοστατική υπόταση

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

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Σε αναφορές μετά την κυκλοφορία της ολανζαπίνης, το συμβάν του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ολανζαπίνη. Σε μια αναδρομική μελέτη κοορτής-παρατήρησης, ο κίνδυνος των θεωρούμενων αιφνίδιων καρδιακών θανάτων σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ολανζαπίνη ήταν κατά προσέγγιση διπλάσιος του κινδύνου σε ασθενείς που δεν χρησιμοποιούν αντιψυχωσικά. Στη μελέτη, ο κίνδυνος με την ολανζαπίνη ήταν συγκρίσιμος με τον κίνδυνο με τα άτυπα αντιψυχωσικά που περιλαμβάνονται σε μια συγκεντρωτική ανάλυση.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για χρήση στην αγωγή παιδιών και εφήβων. Μελέτες σε ασθενείς 13-17 ετών έδειξαν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων της αύξησης του βάρους, αλλαγών στις μεταβολικές παραμέτρους και αυξήσεων στα επίπεδα προλακτίνης. Μακροχρόνιες επιπτώσεις σχετιζόμενες με αυτά τα συμβάματα δεν έχουν μελετηθεί και παραμένουν άγνωστες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Λακτόζη

Τα δισκία ολανζαπίνης περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δυνητικές Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την Ολανζαπίνη

Επειδή η ολανζαπίνη μεταβολίζεται μέσω του CYP1A2, οι ουσίες που μπορούν ειδικά να επάγουν ή να αναστείλουν το ισοένζυμο αυτό πιθανόν να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

Επαγωγή του CYP1A2

Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης πιθανόν να ενισχυθεί από το κάπνισμα και την καρβαμαζεπίνη, τα οποία πιθανόν να οδηγήσουν σε μειωμένη συγκέντρωση ολανζαπίνης. Μικρή έως μέτρια, μόνο, αύξηση της κάθαρσης ολανζαπίνης έχει παρατηρηθεί. Οι κλινικές επιπτώσεις είναι πιθανότερο να είναι περιορισμένες, αλλά συνιστάται κλινική παρακολούθηση και θα πρέπει να εξεταστεί μια αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης, εάν είναι αναγκαίο (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολή του CYP1A2

Η φλουβοξαμίνη, ένας ειδικός αναστολέας του CYP1A2, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό της ολανζαπίνης. Η μέση αύξηση της C_{max} της ολανζαπίνης μετά από χορήγηση φλουβοξαμίνης ήταν 54% σε γυναίκες μη-καπνίστριες και 77% σε άνδρες καπνιστές. Η μέση αύξηση της AUC της ολανζαπίνης ήταν 52% και 108%, αντίστοιχα. Μια χαμηλότερη αρχική δόση ολανζαπίνης θα πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν φλουβοξαμίνη ή κάποιο άλλο αναστολέα του CYP1A2, όπως η σιπροφλοξασίνη. Μια μείωση στη δόση της ολανζαπίνης θα πρέπει να εξεταστεί εάν αρχίσει μια αγωγή με έναν αναστολέα του CYP1A2.

Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα

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

Η φλουοξετίνη (ένας αναστολέας του CYP2D6), εφάπαξ δόσεις αντιόξινων (αργίλιο, μαγνήσιο) ή σιμετιδίνης δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

Δυνητικές Επιδράσεις της Ολανζαπίνης στο Μεταβολισμό Άλλων Φάρμακων

Η ολανζαπίνη πιθανόν να ανταγωνιστεί τις ενέργειες των άμεσων ή έμμεσων αγωνιστών ντοπαμίνης. Η ολανζαπίνη δεν αναστέλλει τα κύρια CYP450 ισοένζυμα *in vitro* (π.χ. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Επομένως, δεν αναμένεται κάποια ιδιαίτερη αλληλεπίδραση, όπως επιβεβαιώθηκε μέσω μελετών *in vivo*, όπου δεν παρατηρήθηκε καμία αναστολή του μεταβολισμού των ακόλουθων δραστικών ουσιών: των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (αντιπροσωπεύοντας κυρίως την οδό του CYP2D6), της βαρφαρίνης (CYP2C9), της θεοφυλλίνης (CYP1A2) ή της διαζεπάμης (CYP3A4 και CYP2C19). Η ολανζαπίνη δεν έδειξε κάποια αλληλεπίδραση όταν συγχωρηγήθηκε με λίθιο ή βιπεριδίνη. Η θεραπευτική παρακολούθηση των επιπέδων του βαλπροϊκού στο πλάσμα δεν έδειξε ότι απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του βαλπροϊκού μετά την έναρξη της συγχωρήγησης της ολανζαπίνης.

Γενική Δράση στο ΚΝΣ

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν οινοπνευματώδη ή λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να προκαλέσουν καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Η ταυτόχρονη χρήση της ολανζαπίνης με αντι-παρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με νόσο του Parkinson και άνοια δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάστημα QTc

Συνιστάται προσοχή εάν η ολανζαπίνη χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QTc (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες επί εγκύων γυναικών. Συνιστάται οι ασθενείς να ενημερώνουν τον ιατρό τους σε περίπτωση που μείνουν ή προτίθενται να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη. Παρ' όλα αυτά, επειδή η εμπειρία σε ανθρώπους είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο 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 χρησιμοποιήσει ολανζαπίνη κατά το 3ο τρίμηνο.

Σε μια μελέτη με θηλάζουσες, υγιείς γυναίκες, παρατηρήθηκε ότι η ολανζαπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η μέση έκθεση του νεογνού (mg/kg), σε σταθερή κατάσταση, υπολογίστηκε ότι αντιστοιχεί στο 1,8% της αντίστοιχης δόσης της ολανζαπίνης στη μητέρα (mg/kg). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι δε 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 πιθανόν να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το χειρισμό μηχανών, συμπεριλαμβανομένων των οχημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενήλικες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανιζόμενες σε $\geq 1\%$ των ασθενών) που σχετίζονται με τη χρήση της ολανζαπίνης σε κλινικές δοκιμές ήταν υπνηλία, αύξηση του βάρους, ηωσινοφιλία, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, χοληστερόλης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων (βλ. παράγραφο 4.4), γλυκοζουρία, αυξημένη όρεξη, ζάλη, ακαθυσία, παρκινσονισμός (βλ. παράγραφο 4.4), δυσκινησία, ορθοστατική υπόταση, αντιχολινεργικές επιδράσεις, παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4), εξάνθημα, εξασθένιση, κόπωση και οίδημα.

Ο ακόλουθος πίνακας αναφέρει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις εργαστηριακές έρευνες που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε κλινικές δοκιμές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι της συχνότητας που αναφέρονται ορίζονται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
	Ηωσινοφιλία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
			Αλλεργική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			

Αύξηση βάρους ¹	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ^{2,3} Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ⁴ Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ^{2,5} Γλυκοζουρία Αυξημένη όρεξη		Εμφάνιση ή επιδείνωση του διαβήτη, που περιστασιακά έχει συσχετιστεί με κετοξέωση ή κώμα, συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.4) Υποθερμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Υπνηλία	Ζάλη Ακαθυσία ⁶ Παρκινσονισμός ⁶ Δυσκινησία ⁶		Επιληπτικές κρίσεις, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παραγόντων κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.4) Δυστονία (συμπεριλαμβανομένης της βολβοστροφής) Όψιμη δυσκινησία Συμπτώματα λόγω διακοπής ⁷
Καρδιακές διαταραχές			
		Βραδυκαρδία Επιμήκυνση του QTc (βλ. παράγραφο 4.4)	Κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή, αιφνίδιος θάνατος (βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές			
	Ορθοστατική υπόταση		Θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης)
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
	Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της δυσκοιλιότητας και της ξηροστομίας		Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
	Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT, AST), ειδικά στην έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)		Ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, χολοστατικής ή μικτής ηπατικής βλάβης)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			

	Εξάνθημα	Αντίδραση φωτοευαισθησίας Αλωπεκία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
			Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
		Ακράτεια ούρων	Δυσκολία στην ούρηση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
			Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
	Εξασθένιση Κόπωση Οίδημα		
Έρευνες			
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης πλάσματος ⁸		Υψηλά επίπεδα κινάσης της φωσφορικής κρεατίνης Αυξημένη ολική χολερυθρίνη	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

¹Κλινικά σημαντική αύξηση βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις κατηγορίες με αρχική εκτίμηση Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Μετά από βραχυχρόνια αγωγή (μέσης διάρκειας 47 ημερών), αύξηση βάρους $\geq 7\%$ του αρχικού βάρους 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 κατά $\geq 7\%$, ≥ 15 και $\geq 25\%$ του αρχικού βάρους σώματος σε ασθενείς με μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες) (64,4%, 31,7% και 12,3% αντίστοιχα).

²Μέσες αυξήσεις στις τιμές των λιπιδίων νηστείας (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς χωρίς ένδειξη λιπιδαιμικής απορρύθμισης κατά την αρχική εκτίμηση.

³Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 5,17$ mmol/l), τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 6,2$ mmol/l). Οι μεταβολές στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης νηστείας από οριακά κατά την αρχική εκτίμηση ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 6,2$ mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

⁴Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 5,56$ mmol/l), τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 7 mmol/l). Οι μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας από οριακά κατά την αρχική εκτίμηση ($\geq 5,56$ mmol/l - < 7 mmol/l) σε υψηλά (≥ 7 mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

⁵Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 1,69$ mmol/l), τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 2,26$ mmol/l). Οι μεταβολές στα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας από οριακά κατά την αρχική εκτίμηση ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 2,26$ mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

⁶Σε κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης παρκινσονισμού και δυστονίας σε ασθενείς υπό ολανζαπίνη ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την αντίστοιχη του εικονικού φαρμάκου. Οι λαμβάνοντες ολανζαπίνη ασθενείς είχαν μια χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης παρκινσονισμού, ακαθυσίας και δυστονίας συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν τιτλοποιούμενες δόσεις αλοπεριδόλης. Λόγω έλλειψης λεπτομερούς πληροφόρησης για το προϋπάρχον ατομικό ιστορικό οξέων και όψιμων εξωπυραμιδικών κινητικών διαταραχών, δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί επί του παρόντος ότι η ολανζαπίνη προκαλεί λιγότερη όψιμη δυσκινησία και/ή άλλα όψιμα εξωπυραμιδικά σύνδρομα.

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

⁸Σε κλινικές δοκιμές μέχρι τις 12 εβδομάδες, η συγκέντρωση της προλακτίνης πλάσματος υπερέβει το ανώτερο φυσιολογικό όριο σε περίπου 30% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ολανζαπίνη με φυσιολογική αρχική τιμή προλακτίνης. Στην πλειοψηφία των ασθενών αυτών, οι αυξήσεις ήταν

γενικά ήπιες και παρέμειναν κάτω από το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι μέσες αλλαγές των επιπέδων προλακτίνης μειώθηκαν με τη συνέχιση της αγωγής, ενώ μέσες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με άλλες διαγνώσεις. Οι μέσες αλλαγές ήταν μέτριες. Γενικά σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ολανζαπίνη δυνητικά σχετιζόμενες κλινικές εκδηλώσεις σχετικές με το μαστό και την έμμηνου ρύση (π.χ. αμηνόρροια, διόγκωση μαστού, γαλακτόρροια σε θήλεις, και γυναικομαστία /διόγκωση στήθους στους άρρενες) ήταν όχι συχνές. Δυνητικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη σεξουαλική λειτουργία [π.χ. στυτική δυσλειτουργία στους άρρενες και μειωμένη γενετήσια ορμή (libido) και στα δύο φύλα] παρατηρήθηκαν συχνά.

Μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες)

Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες, κλινικά σημαντικές μεταβολές στο βάρος του σώματος, στη γλυκόζη, στην ολική/LDL/HDL χοληστερόλη ή στα τριγλυκερίδια αυξανόταν με την πάροδο του χρόνου. Σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι ολοκλήρωσαν 9-12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός της αύξησης στη μέση γλυκόζη αίματος επιβραδύνθηκε κατά προσέγγιση μετά από 4-6 μήνες.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε κλινικές δοκιμές σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η αγωγή με ολανζαπίνη συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση θανάτου και ανεπιθύμητες ενέργειες από τα εγκεφαλικά αγγεία συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση της ολανζαπίνης σε αυτήν την ομάδα ασθενών ήταν το μη φυσιολογικό βάδισμα και οι πτώσεις. Συχνά παρατηρήθηκαν πνευμονία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, λήθαργος, ερύθημα, οπτικές ψευδαισθήσεις και ακράτεια ούρων.

Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με φαρμακο-επαγόμενη (αγωνιστή ντοπαμίνης) ψύχωση σχετιζόμενη με νόσο του Parkinson, επιδείνωση της παρκινσονικής συμπτωματολογίας και ψευδαισθήσεις αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνότερα από ότι με το εικονικό φάρμακο.

Σε μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς με διπολική μανία, η θεραπεία συνδυασμού του βαλπροϊκού με την ολανζαπίνη οδήγησε σε μια συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 4,1%· ένας δυνητικά συνεισφέρων παράγοντας ενδέχεται να είναι τα υψηλά επίπεδα βαλπροϊκού. Η ολανζαπίνη χορηγούμενη με λίθιο ή βαλπροϊκό οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα ($\geq 10\%$) τρόμου, ξηροστομίας, αυξημένης όρεξης και αύξησης του βάρους. Συχνά αναφέρθηκε διαταραχή της ομιλίας. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με ολανζαπίνη σε συνδυασμό με λίθιο ή βαλπροϊκό νάτριο (divalproex), μια αύξηση $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος εμφανίστηκε σε 17,4% των ασθενών κατά τη διάρκεια της αγωγής της οξείας φάσης (μέχρι 6 εβδομάδες). Η μακροχρόνια αγωγή με ολανζαπίνη (μέχρι 12 μήνες) για την πρόληψη υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή συσχετίστηκε με μια αύξηση $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος στο 39,9% των ασθενών.

Παιδιά και έφηβοι

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για την αγωγή των παιδιών και των εφήβων ασθενών κάτω των 18 ετών. Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες σχεδιασμένες να συγκρίνουν εφήβους και ενήλικες, δεδομένα από δοκιμές με εφήβους συγκρίθηκαν με εκείνα από τις δοκιμές σε ενήλικες. Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στους εφήβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) από ότι στους ενήλικες ασθενείς ή ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν μόνο κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιων κλινικών δοκιμών σε εφήβους ασθενείς. Κλινικά σημαντική αύξηση του βάρους ($\geq 7\%$) προκύπτει ότι εμφανίζεται πιο συχνά στον εφηβικό πληθυσμό σε σχέση με τους ενήλικες με συγκρίσιμη έκθεση στο φάρμακο. Το μέγεθος της αύξησης του βάρους και η αναλογία των εφήβων ασθενών, οι οποίοι είχαν κλινικά σημαντική αύξηση του βάρους ήταν μεγαλύτερα με τη μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες) από ότι με τη βραχυχρόνια έκθεση. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι της συχνότητας που αναφέρονται ορίζονται ως ακολούθως: Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $<10\%$).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές: Αύξηση βάρους⁹, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων¹⁰, αυξημένη όρεξη.

Συχνές: Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης¹¹

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Καταστολή (συμπεριλαμβανομένων: υπερυπνία, λήθαργος, υπνηλία).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ συχνές: Αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT/AST· βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακλινικές εξετάσεις

Πολύ συχνές: Μειωμένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γ-GT), αυξημένα επίπεδα προλακτίνης πλάσματος¹²

⁹ Μετά από βραχυχρόνια αγωγή (μέσης διάρκειας 22 ημερών), αύξηση βάρους $\geq 7\%$ του αρχικού βάρους σώματος (kg) ήταν πολύ συχνή (40,6%), $\geq 15\%$ του αρχικού βάρους σώματος (kg) ήταν συχνή (7,1%) και $\geq 25\%$ ήταν συχνή (2,5%). Με μακροχρόνια 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 του σώματός τους.

¹⁰ 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 επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας από οριακά κατά την αρχική εκτίμηση ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹¹ Μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από κανονικά στην αρχική εκτίμηση ($< 4,39$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 5,17$ mmol/l) παρατηρήθηκαν συχνά. Οι μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από οριακά κατά την αρχική εκτίμηση ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 5,17$ mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

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

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Πολύ συχνά συμπτώματα κατά την υπερδοσολογία (συχνότητα $>10\%$) περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, διέγερση/επιθετικότητα, δυσαρθρία, διάφορα εξωπυραμидικά συμπτώματα και μειωμένο επίπεδο συνείδησης που ποικίλει από καταστολή μέχρι κώμα.

Άλλες ιατρικά σημαντικές συνέπειες της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν παραλήρημα, επιληπτική κρίση, κώμα, πιθανό κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, αναπνευστική καταστολή, εισρόφηση, υπέρταση ή υπόταση, καρδιακή αρρυθμία ($<2\%$ των περιπτώσεων υπερδοσολογίας) και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί σε οξείες υπερδοσολογίες με τουλάχιστον 450 mg, αλλά επιβίωση έχει επίσης αναφερθεί μετά από οξεία υπερδοσολογία περίπου 2 g από του στόματος ολανζαπίνης.

Αντιμετώπιση της Υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την ολανζαπίνη. Πρόκληση εμέτου δε συνιστάται.

Καθιερωμένες διαδικασίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πιθανόν να ενδείκνυνται (δηλ. γαστρική πλύση, χορήγηση ενεργού άνθρακα). Η ταυτόχρονη χορήγηση ενεργού άνθρακα έδειξε ότι μειώνει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ολανζαπίνης κατά 50 έως 60%.

Συμπτωματική αγωγή και παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών των οργάνων πρέπει να αρχίσει σύμφωνα με την κλινική εικόνα, συμπεριλαμβανομένης της αντιμετώπισης της υπότασης και της κυκλοφορικής κατέρρευσης και υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας. Να μην χρησιμοποιείται επινεφρίνη, ντοπαμίνη ή άλλοι συμπαθητικομιμητικοί παράγοντες με β-αγωνιστική δράση, επειδή η διέγερση των βήτα-υποδοχέων ενδέχεται να επιδεινώσει την υπόταση. Καρδιαγγειακή παρακολούθηση είναι αναγκαία για τον εντοπισμό πιθανών αρρυθμιών. Η στενή κλινική επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου ο ασθενής ανακάμψει πλήρως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά· διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θειαζεπίνες *Κωδικός ATC:* N05A H03.

Η ολανζαπίνη είναι ένας αντιψυχωσικός, αντιμανιακός και σταθεροποιητικός της διάθεσης παράγοντας που εκδηλώνει ένα ευρύ φαρμακολογικό προφίλ σε έναν αριθμό συστημάτων υποδοχέων.

Σε προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη έδειξε χημική συγγένεια ($K_i < 100$ nM) για ευρύ φάσμα υποδοχέων όπως τους υποδοχείς σεροτονίνης 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, τους υποδοχείς ντοπαμίνης D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, τους χολινεργικούς μουσκαρινικούς υποδοχείς m₁-m₅, τους α₁ αδρενεργικούς και τους H₁ υποδοχείς της ισταμίνης. Μελέτες συμπεριφοράς σε πειραματόζωα με ολανζαπίνη έδειξαν 5HT, ντοπαμινικό και χολινεργικό ανταγωνισμό, σύμφωνα με το προφίλ σύνδεσης υποδοχέων του φαρμάκου. Η ολανζαπίνη εμφάνισε μια μεγαλύτερη συγγένεια *in vitro* για τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5HT₂ από ότι για τους ντοπαμινικούς D₂ υποδοχείς και μεγαλύτερη 5HT₂ από ότι D₂ δράση σε *in vivo* μοντέλα. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ολανζαπίνη μειώνει επιλεκτικά την εκφόρτιση των μεσο-αιχμιακών (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ έχει μικρή επίδραση στην οδό του ραβδωτού σώματος (A9) που εμπλέκεται στην κινητική λειτουργία. Η ολανζαπίνη μείωσε μια εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, μια δοκιμασία ενδεικτική της αντιψυχωσικής δραστηριότητας, σε δόσεις μικρότερες από εκείνες που προκαλούν καταληψία, μια δράση ενδεικτική των κινητικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντίθετα από κάποιους άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μια «αγχολυτική» δοκιμασία.

Σε μελέτη Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) μιας εφάπαξ δόσης (10 mg) σε υγιείς εθελοντές, η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης με τους 5HT_{2A} από ότι με τους D₂ υποδοχείς ντοπαμίνης. Επιπλέον, μελέτη σχιζοφρενικών ασθενών με χρήση (SPECT) αποκάλυψε ότι οι ανταποκρινόμενοι στην ολανζαπίνη ασθενείς είχαν μικρότερη D₂ σύνδεση σε νευρώνες του ραβδωτού σώματος παρά οι ανταποκρινόμενοι σε τυπικά αντιψυχωσικά – και ρισπεριδόνη – ασθενείς και συγκρίσιμη με αυτή των ανταποκρινόμενων σε κλοζαπίνη ασθενών.

Σε δύο από τις δύο με εικονικό φάρμακο και σε δύο από τις τρεις συγκριτικές ελεγχόμενες δοκιμές με περισσότερους από 2.900 ασθενείς με σχιζοφρένεια οι οποίοι εμφάνιζαν θετικά και αρνητικά 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 στη μελέτη 16,6 στην Κλίμακα Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), μια 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 μικτά επεισόδια διπολικής διαταραχής, η ολανζαπίνη απεδείχθη ότι έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου 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 συγχρόνησης όπου οι ασθενείς έλαβαν λίθιο ή βαλπροϊκό για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, η προσθήκη 10 mg ολανζαπίνης (συγχρόνηση 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 πέτυχαν ύφεση με ολανζαπίνη και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε ολανζαπίνη ή εικονικό φάρμακο, η ολανζαπίνη έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου, στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης, που αφορούσε την υποτροπή της διπολικής διαταραχής. Η ολανζαπίνη επίσης εμφάνισε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πρόληψη υποτροπής είτε προς μανία είτε προς κατάθλιψη.

Σε δεύτερη μελέτη 12-μηνιαίας διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι πέτυχαν ύφεση με συνδυασμό ολανζαπίνης και λιθίου και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε ολανζαπίνη ή λίθιο μόνο, η ολανζαπίνη ήταν στατιστικά μη κατώτερη από 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 συγκοπή, σε ασθενείς με μανιακό ή μικτό επεισόδιο, οι οποίοι σταθεροποιήθηκαν με ολανζαπίνη και ένα σταθεροποιητή της διάθεσης (λίθιο ή βαλπροϊκό), η μακροχρόνια συγκοπή ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό δεν ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανώτερη 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 εφήβους (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), περιλαμβάνοντας λιγότερους από 200 εφήβους. Η ολανζαπίνη χορηγήθηκε με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα με δόση έναρξης 2,5 που κυμάνθηκε έως και 20 mg/ημέρα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη, οι έφηβοι παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους σε σύγκριση με τους ενήλικες. Το μέγεθος των αλλαγών στις τιμές νηστείας της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της προλακτίνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερο στους εφήβους συγκριτικά με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας ενώ περιορισμένα είναι τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ολανζαπίνη απορροφάται καλά μετά την από του στόματος χορήγηση και τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 5-8 ωρών. Η απορρόφηση 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 το 10-N-γλυκουρονίδιο, το οποίο δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Τα κυτοχρώματα P450-CYP1A2 και P450-CYP2D6 συντελούν στον σχηματισμό των N-δεσμεθυλ και 2-υδροξυμεθυλ- μεταβολιτών και οι δύο εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη *in vivo* φαρμακολογική δραστηριότητα από την ολανζαπίνη σε μελέτες πειραματόζωων. 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 υγιείς ηλικιωμένους (65 ετών ή περισσότερο) σε σύγκριση με μη-ηλικιωμένα άτομα, η μέση ημιπερίοδος αποβολής ήταν παρατεταμένη (51,8 έναντι 33,8 ώρες) και η κάθαρση ήταν ελαττωμένη (17,5 έναντι 18,2 l/hr). Οι φαρμακοκινητικές διαφορές που παρατηρήθηκαν στους ηλικιωμένους ευρίσκονται εντός του εύρους που παρατηρείται στους μη-ηλικιωμένους. Σε 44 ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας >65 ετών, οι οποίοι έλαβαν δόσεις ολανζαπίνης μεταξύ 5 και 20 mg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκε κάποιο ιδιαίτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στις γυναίκες έναντι των ανδρών, η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης ήταν κάπως παρατεταμένη (36,7 έναντι 32,3 ωρών) και η κάθαρση ήταν μικρότερη (18,9 έναντι 27,3 l/hr). Ωστόσο, η ολανζαπίνη (5-20 mg) έδειξε ένα συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας στις γυναίκες (n=467) με αυτό των ανδρών (n=869) ασθενών.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min) έναντι υγιών ατόμων, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση ημιπερίοδο αποβολής (37,7 έναντι 32,4 ωρών) ή στην κάθαρση (21,2 έναντι 25,0 l/hr). Μια μελέτη ισοζυγίου μάζας (mass balance) έδειξε ότι περίπου 57% της ραδιοσημασμένης ολανζαπίνης ανιχνεύθηκε στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες.

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

Στους μη-καπνιστές έναντι των καπνιστών (άνδρες και γυναίκες), η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης παρατάθηκε (38,6 έναντι 30,4 ωρών) και η κάθαρση ελαττώθηκε (18,6 έναντι 27,7 l/hr).

Η κάθαρση της ολανζαπίνης από το πλάσμα είναι μικρότερη στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεαρά άτομα, στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, και στους μη καπνιστές σε σύγκριση με τους καπνιστές. Εντούτοις, 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 συνολική διακύμανση μεταξύ των ατόμων.

Σε μια μελέτη 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 λευκοματίνη και την α₁-όξινη-γλυκοπρωτεΐνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι (ηλικίας 13 έως 17 ετών): Η φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης είναι παρόμοια μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων. Στις κλινικές μελέτες, ο μέσος όρος έκθεσης στην ολανζαπίνη ήταν περίπου 27% υψηλότερος στους εφήβους. Οι δημογραφικές διαφορές μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων περιλαμβάνουν το μειωμένο κατά μέσο όρο βάρος σώματος και 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 ουσιών: μείωση της δραστηριότητας, κώμα, τρόμος, κλονικοί σπασμοί, σιελόρροια και καταστολή της αύξησης του βάρους. Οι μέσες θανατηφόρες δόσεις ήταν περίπου 210 mg/kg (σε ποντικούς) και 175 mg/kg (σε αρουραίους). Εφάπαξ από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg έγιναν ανεκτές σε σκύλους χωρίς θνησιμότητα. Τα κλινικά σημεία περιελάμβαναν καταστολή, αταξία, τρόμο, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Σε πιθήκους, εφάπαξ από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν κατάρρευση και 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 σκύλους, τα κύρια συμπτώματα ήταν καταστολή του ΚΝΣ, αντιχολινεργικές επιδράσεις και περιφερικές αιματολογικές διαταραχές. Αναπτύχθηκε ανοχή στην καταστολή του ΚΝΣ. Οι παράμετροι ανάπτυξης

μειώθηκαν στις υψηλές δόσεις. Οι αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες που 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 κάθε είδος πειραματόζωου, συμπεριλαμβανόμενων των δόσο-εξαρτώμενων μειώσεων των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων σε ποντικούς και των μη-ειδικών μειώσεων των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων σε αρουραίους· ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κυτταροτοξικότητα στο μυελό των οστών. Αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοπενία ή αναιμία παρατηρήθηκαν σε ορισμένους σκύλους που έλαβαν δόσεις 8 ή 10 mg/kg/ημέρα [συνολική έκθεση στην ολανζαπίνη (AUC) ήταν 12 -15 φορές μεγαλύτερη από αυτή ενός ατόμου που έλαβε 12 mg ολανζαπίνης]. Σε σκύλους με κυτταροπενία, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αρχέγονα κύτταρα και στα πολλαπλασιάζοντα κύτταρα 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 μέγιστης ανθρώπινης δόσης) και οι παράμετροι αναπαραγωγής επηρεάστηκαν σε αρουραίους που έλαβαν δόσεις 3 mg/kg (9 φορές ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης). Στους απογόνους αρουραίων που έλαβαν ολανζαπίνη, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις της ανάπτυξης των εμβρύων και παροδικές μειώσεις της δραστηριότητάς τους.

Μεταλλαξιγένεση

Η ολανζαπίνη δεν ήταν μεταλλαξιγόνο ή κλαστογόνο σε όλες τις τυπικές δοκιμασίες, οι οποίες περιλάμβαναν δοκιμασίες μετάλλαξης σε βακτήρια 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:

Μαννιτόλη
Λακτόζη άνυδρη
Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίου, τύπου A
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης
Λεκιθίνη σόγιας (E322)
Ξανθάνης κόμμι

Επιπλέον για τα δισκία των 15 mg:

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Επιπλέον για τα δισκία των 20 mg:

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

21 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα Bloonis 2,5 mg, 5 mg, 15 mg και 20 mg διατίθενται σε κυψέλες από OPA/A1/PVC/A1, σε χάρτινα κουτιά των 14, 28, 35 ή 70 δισκίων ανά χάρτινο κουτί.

Τα Bloonis 7,5 mg και 10 mg διατίθενται σε κυψέλες από OPA/A1/PVC/A1, σε χάρτινα κουτιά των 14, 28, 35, 56 ή 70 δισκίων ανά χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tab. 2,5 mg

5186/25.01.2011

Tab. 5 mg

5188/25.01.2011

Tab. 7,5 mg

5189/25.01.2011

Tab. 10 mg

5190/25.01.2011

Tab. 15 mg

5192/25.01.2011

Tab. 20 mg

5193/25.01.2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

25.01.2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25.01.2011