

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Larozan Oro 5 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
Larozan Oro 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
Larozan Oro 15 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
Larozan Oro 20 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Εκδοχα: περιέχει ασπαρτάμη (E951) 2.8 mg, 5,6 mg, 8,4 mg και 11.2 mg, αντίστοιχα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία διασπειρόμενα στο στόμα.

Larozan Oro 5 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα:

Δισκίο στρογγυλό, αμφίκυρτο κίτρινου χρώματος με διάμετρο 6 mm και την επισήμανση «O» από τη μία πλευρά.

Larozan Oro 10 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα:

Δισκίο στρογγυλό, αμφίκυρτο κίτρινου χρώματος με διάμετρο 8 mm και την επισήμανση «O1» από τη μία πλευρά.

Larozan Oro 15 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα:

Δισκίο στρογγυλό, αμφίκυρτο κίτρινου χρώματος με διάμετρο 9 mm και την επισήμανση «O2» από τη μία του πλευρά.

Larozan Oro 20 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα:

Δισκίο στρογγυλό, αμφίκυρτο κίτρινου χρώματος με διάμετρο 10 mm και την επισήμανση «O3» από τη μία του πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για την 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 (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

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

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

Λαροζαν Ορο δισκία διασπειρόμενα στο στόμα, θα πρέπει να τοποθετούνται στην στοματική κοιλότητα, όπου ταχέως διασπείρονται στον σίελο, με αποτέλεσμα την εύκολη κατάποσή τους. Εναλλακτικά, είναι δυνατόν να διασπαρθούν σε ένα ποτήρι νερό ή άλλο υγρό κατάλληλο για στοματική χορήγηση (χυμό πορτοκάλι, χυμό μήλο, γάλα ή καφέ) άμεσα προ της χορηγήσεως. Ο χειρισμός των διασπειρόμενων στο στόμα δισκίων δεν θα πρέπει να γίνεται με υγρά χέρια επειδή αυτά μπορεί να θραυτούν.

Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία ολανζαπίνης είναι βιοϊσοδύναμα με τα συμβατικά δισκία ολανζαπίνης, με ένα παρόμοιο ποσοστό και έκταση απορρόφησης. Έχει την ίδια δοσολογία και συχνότητα χορήγησης με τα συμβατικά δισκία ολανζαπίνης. Η ολανζαπίνη σε δισκία διασπειρόμενα στο στόμα είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται σαν εναλλακτική μορφή των συμβατικών δισκίων ολανζαπίνης.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση στα παιδιά.

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

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

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

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

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

Σε περιπτώσεις όπου προσαυξήσεις της δοσολογίας κατά 2.5 mg κρίνονται αναγκαίες, μπορούν να χορηγηθούν τα συμβατικά δισκία ολανζαπίνης.

(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

Υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση σακχαρώδη διαβήτη, η οποία περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κόμα, έχει σπάνια αναφερθεί, περιλαμβανομένων και μερικών μοιραίων εκβάσεων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια προϋπάρχουσα αύξηση βάρους του σώματος έχει αναφερθεί, η οποία ίσως είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται ο κατάλληλος κλινικός έλεγχος, ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς καθώς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.

Οξέα συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία, ή έμετος έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια (<0,01%) όταν η ολανζαπίνη διακόπτεται αιφνίδια. Κατά τη διάρκεια της διακοπής της θεραπείας με ολανζαπίνη συνιστάται η σταδιακή μείωση της χορηγούμενης δόσης.

Συνυπάρχοντα νοσήματα: 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, προσοχή συνιστάται όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερτροφία προστάτη, ή παραλυτικό ειλεό και ανάλογες καταστάσεις.

Η χορήγηση της ολανζαπίνης σε ασθενείς με φαρμακο-επαγόμενη (ντοπαμινικού αγωνιστή) ψύχωση στο πλαίσιο νόσου Parkinson δεν συνιστάται. Σε κλινικές μελέτες, 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 του εικονικού φαρμάκου (placebo) στην θεραπεία των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Στις μελέτες αυτές, οι ασθενείς απαιτείτο αρχικά να είναι σταθεροποιημένοι στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των αντι-Παρκινσονικών φαρμάκων (ντοπαμινικού αγωνιστή) και να παραμένουν στην ίδια αντι-Παρκινσονική αγωγή και δοσολογία, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η αρχική δοσολογία της ολανζαπίνης ήταν 2,5 mg/ημερησίως και τιτλοποιήθηκε σε μέγιστη δοσολογία 15 mg/ημερησίως, ανάλογα με τη κρίση του ερευνητή.

Η ολανζαπίνη δεν αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία ασθενών με ψύχωση και/ή διαταραχές συμπεριφοράς σχετιζόμενες με άνοια 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), ηλικιωμένων ασθενών (μέσης ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση και/ή διαταραχές συμπεριφοράς σχετιζόμενες με άνοια, 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 μεγαλύτερη επίπτωση θανάτου δεν σχετιζόταν με τη δοσολογία της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση 4,4 mg) ή τη διάρκεια της αγωγής. Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να προδιαθέτουν τον πληθυσμό αυτό των ασθενών σε αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν: ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, κακή διατροφή και αφυδάτωση, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία μετά από ή χωρίς εισρόφηση) ή συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών. Σε κάθε περίπτωση, η επίπτωση θανάτου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς σε θεραπεία με ολανζαπίνη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Στις ίδιες κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα (CVAE π.χ., εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), περιλαμβανομένων εκείνων με μοιραία 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 μελέτες αυτές.

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.

Παροδική, ασυμπτωματική ανύψωση των ηπατικών τρανσαμινασών, άμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική άμινοτρανσφεράση (AST) έχει 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 βλάβης, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κατάσταση που συνοδεύεται από περιορισμό της ηπατικής λειτουργικής επάρκειας και σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται με δυνητικά 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 μικτής ηπατικής βλάβης), η θεραπεία με ολανζαπίνη, θα πρέπει να διακόπτεται.

Όπως και με τα άλλα νευροληπτικά φάρμακα, 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 μυελοδιθητικά νοσήματα. Ουδετεροπενία έχει συχνά αναφερθεί κατά τη συγχορήγηση της ολανζαπίνης με βαλπροϊκό (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε συγχορήγηση με λίθιο και βαλπροϊκό (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα στην συγχορήγηση ολανζαπίνης και καρβαμαζεπίνης, έχει ωστόσο πραγματοποιηθεί μία φαρμακοκινητική μελέτη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κακόηθες Σύνδρομο από Νευροληπτικά (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 υπερτονία, μεταβολές στο επίπεδο συνείδησης του ασθενούς και σημεία αστάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα συμπτώματα περιλαμβάνουν πιθανή αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μυοσφαιρινουρία (ραβδομύολυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS ή ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς άλλες επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις του NMS, η χορήγηση όλων των αντιψυχωτικών φαρμάκων, περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να διακόπτεται.

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 φαρμακοεπαγόμενης δυσκινησίας. Εν τούτοις, ο κίνδυνος για όψιμη δυσκινησία αυξάνεται με την μακροχρόνια έκθεση στην αντιψυχωτική αγωγή, έτσι, όταν σημεία ή συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας εμφανισθούν σε ασθενή υπό αγωγή με ολανζαπίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας ή διακοπής της χορήγησης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί προσωρινά να επιδεινωθούν ή να εμφανισθούν μετά από διακοπή της θεραπείας.

Με δεδομένη την κυρία δράση 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* αντιτοπαμινεργική δράση, ενδέχεται να ανταγωνισθεί τα αποτελέσματα των άμεσων και έμμεσων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

Ορθοστατική υπόταση σπάνια παρατηρήθηκε 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.

Σε κλινικές μελέτες, κλινικά σημαντικές παρατάσεις στα διαστήματα του διορθωμένου QT (QTc) (διόρθωση του διαστήματος QT κατά Fridericia [QTcF] ≥ 500 milliseconds [msec] οποτεδήποτε μετά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με αρχική εκτίμηση QTcF < 500 msec) ήταν ασυνήθεις (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 συγχωρηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενείς συνδρομές παρατεταμένου QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαμιά ή υπομαγνησιαμιά.

Χρονική συσχέτιση της αγωγής με ολανζαπίνη και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE) έχει πολύ σπάνια ($< 0,01\%$) αναφερθεί. Δεν έχει θεμελιωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της αγωγής με ολανζαπίνη. Εντούτοις, αφού οι ασθενείς με σχιζοφρένεια, συχνά εμφανίζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης VTE, όπως η ακινητοποίηση των ασθενών, θα πρέπει να ανιχνεύονται και να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα.

Φαινυλαλανίνη: Larozan Oro δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει ασπαρτάμη, η οποία είναι μια πηγή προέλευσης φαινυλαλανίνης και μπορεί να αποβεί επιζήμια για ανθρώπους που πάσχουν από φαινυλκετονουρία.

Στον περιέκτη εσωκλείεται αφυγραντικό το οποίο δεν θα πρέπει να καταποθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνιστάται προσοχή με τους ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη

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

Επαγωγή του CYP1A2

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

Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας

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

ώρες πριν ή μετά τη χορήγηση της ολανζαπίνης.

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

Δυναμικές επιδράσεις της ολανζαπίνης στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων

Η ολανζαπίνη ενδέχεται να ανταγωνισθεί τις επιδράσεις των άμεσων ή έμμεσων ντοπαμινικών αγωνιστών. Η ολανζαπίνη δεν προκαλεί αναστολή των κυριότερων ισοενζύμων του κυτοχρώματος CYP450 *in vitro* (π.χ. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα των μελετών *in vivo* όπου δεν παρατηρήθηκε αναστολή του μεταβολισμού των ακόλουθων φαρμακευτικών ουσιών: των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (μεταβολιζομένων κύρια μέσω CYP2D6), της βαρφαρίνης (CYP2C9), της θεοφυλλίνης (CYP1A2) ή της διαζεπάμης (CYP3A4 και CYP2C19).

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

Κατά την παρακολούθηση των επιπέδων πλάσματος του βαλπροϊκού δεν παρουσιάστηκε ανάγκη προσαρμογής της δόσης του βαλπροϊκού, μετά την έναρξη της συγχορήγησης της ολανζαπίνης.

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

Αυθόρμητες αναφορές έχουν πολύ σπάνια ληφθεί σχετικά με τρόμο, 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 μηχανημάτων. Επειδή η ολανζαπίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους κατά το χειρισμό μηχανημάτων, περιλαμβανομένων των οχημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

μη-συχνές ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$),

σπάνιες ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$),

πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), άγνωστες (δεν μπορούν να προσδιοριστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, ήταν υπνηλία και αύξηση βάρους.

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

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με φαρμακο-επαγόμενη (ντοπαμινικού αγωνιστή) 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 μελέτη ασθενών 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 ο αιτιολογικός παράγοντας. Η συγχορήγηση της ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά (> 10%) τρόμου, ξηροστομίας, αυξημένης όρεξης και αύξησης 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 εβδομάδων). 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.

Ο ακόλουθος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνει αναφορές ανεπιθύμητων συμβαμάτων και εργαστηριακών δοκιμασιών από κλινικές μελέτες:

Εργαστηριακές δοκιμασίες

Πολύ συχνές: Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος, αλλά σπάνιες ήταν οι σχετιζόμενες κλινικές εκδηλώσεις (π.χ. γυναικομαστία, γαλακτόρροια και διόγκωση των μαστών). Στους περισσότερους ασθενείς, τα επίπεδα επανήλθαν στα φυσιολογικά όρια χωρίς διακοπή της θεραπείας.

Μη συχνές: Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης.

Καρδιακές διαταραχές

Μη συχνές: Βραδυκαρδία με ή χωρίς υπόταση ή συγκοπή, παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: Ηωσινοφιλία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Υπνηλία.

Συχνές: Ζάλη, ακαθησία, παρκινσονισμός, δυσκινησία. (βλέπε επίσης σημείωση 2 παρακάτω).

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων δυσκοιλιότητα και ξηροστομία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Μη συχνές: Αντίδραση φωτοευαισθησίας.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές: Αύξηση βάρους

Συχνές: Αύξηση της όρεξης. Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (βλέπε σημείωση 1 παρακάτω). Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: Ορθοστατική υπόταση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Εξασθένιση, οίδημα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT, AST), ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

¹ Σε κλινικές μελέτες με ολανζαπίνη σε πάνω από 5000 ασθενείς με μέση τιμή στα επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση μη-νηστείας ≤ 7.8 mmol/l, η επίπτωση στα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος σε κατάσταση μη-νηστείας ≥ 11 mmol/l (υποδηλωτική σακχάρου) ήταν 1.0%, συγκρινόμενη με το 0,9% στο εικονικό φάρμακο (placebo). Η επίπτωση στα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος σε κατάσταση μη-νηστείας ≥ 8.9 mmol/l αλλά < 11 mmol/l (υποδηλωτική υπεργλυκαιμία) ήταν 2.0%, συγκρινόμενη με το 1,6% στο εικονικό φάρμακο (placebo). Υπεργλυκαιμία επίσης αναφέρθηκε σαν ένα πολύ σπάνιο αυθόρμητο συμβάν.

² Σε κλινικές μελέτες, η επίπτωση παρκινσονισμού και δυστονίας σε ασθενείς υπό θεραπεία ολανζαπίνης ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την αντίστοιχη του εικονικού φαρμάκου (placebo). Οι λαμβάνοντες ολανζαπίνη ασθενείς είχαν μία χαμηλότερη επίπτωση παρκινσονισμού, ακαθσίας και δυστονίας συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν τιτλοποιούμενες δόσεις αλοπεριδόλης. Λόγω έλλειψης λεπτομερούς πληροφόρησης για το προϋπάρχον ατομικό ιστορικό οξειών και όψιμων εξωπυραμιδικών κινητικών διαταραχών, δεν είναι δυνατόν επί του παρόντος να αποδειχθεί ότι η ολανζαπίνη προκαλεί πιο σπάνια όψιμη δυσκινησία και/ή άλλες όψιμες εξωπυραμιδικού τύπου συνδρομές.

Ο ακόλουθος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνει αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων συμβαμάτων μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

Αυξημένες τρανσαμινάσες.

Πολύ σπάνιες: Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση. Αυξημένη ολική χολερυθρίνη.

Καρδιακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Παράταση του διαστήματος QTc, κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή, αιφνίδιος θάνατος (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Λευκοπενία.

Πολύ σπάνιες: Θρομβοκυτοπενία. Ουδετεροπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες: Επιληπτικές κρίσεις έχει αναφερθεί να εμφανίζονται σπάνια σε ασθενείς υπό θεραπεία ολανζαπίνης. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις είχαν αναφερθεί.

Πολύ σπάνιες: Περιστατικά που έχουν αναφερθεί σαν Κακόηθες Σύνδρομο από Νευροληπτικά (NMS) έχουν συσχετιστεί με τη λήψη ολανζαπίνης. (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Παρκινσονισμός, δυστονία και όψιμη δυσκινησία έχουν αναφερθεί σπάνια με την ολανζαπίνη. Οξέα συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία, ή έμετος έχουν αναφερθεί, όταν η ολανζαπίνη διακόπτεται αιφνίδια.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Παγκρεατίτιδα.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ σπάνιες: Δυσκολία στην ούρηση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Σπάνιες: Εξάνθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Πολύ σπάνιες: Ραβδομυόλυση.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες: Υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση σακχαρώδη διαβήτη, η οποία περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κόμα, έχει πολύ σπάνια αναφερθεί αυθόρμητα, περιλαμβανομένων και μερικών μοιραίων εκβάσεων (βλέπε σημείωση 1 παραπάνω και παράγραφο 4.4). Υπερτριγλυκερολαιμία, υπερχοληστερολαιμία και υποθερμία.

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Θρομβοεμβολικά επεισόδια (περιλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της θρόμβωσης των εν των βάθει φλεβών).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Αλλεργική αντίδραση (π.χ. αντίδραση αναφυλαξίας, αγγειοοίδημα, κνησμός ή κνίδωση).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: Ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης).

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ σπάνιες: Πριαπισμός.

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

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

Άλλα κλινικά σημαντικά συμβάματα της υπερδοσολόγησης αποτελούν παραλήρημα, επιληπτικές κρίσεις, κόμα, πιθανό κακόηθες σύνδρομο από νευροληπτικά, αναπνευστική καταστολή, εισρόφηση, υπέρταση ή υπόταση, καρδιακή αρρυθμία (ποσοστό εμφάνισης < 2% των περιπτώσεων υπερδοσολόγησης) και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Μοιραίες εκβάσεις έχουν αναφερθεί με οξείες υπερδοσολογήσεις τόσο χαμηλές όσο τα 450 mg, αλλά και επιβίωση έχει επίσης αναφερθεί μετά από οξεία υπερδοσολόγηση 1.500 mg.

Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιψυχωτικά: διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θιαζεπίνες, ATC κωδικός N05A H03.

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

Στις προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη έδειξε χημική συγγένεια ($K_i < 100$ nM) για ευρύ φάσμα υποδοχέων όπως οι υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, οι υποδοχείς της ντοπαμίνης D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, οι μουςκαρινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης m₁-m₅, οι αδρενεργικοί υποδοχείς α₁ και οι υποδοχείς της ισταμίνης H₁. Οι μελέτες συμπεριφοράς σε πειραματόζωα με την ολανζαπίνη έδειξαν 5-HT, ντοπαμινικό και χολινεργικό ανταγωνισμό, συμβατό με το προφίλ σύνδεσης υποδοχέων του φαρμάκου. Η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερη *in vitro* συγγένεια για τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT₂ παρά για τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D₂ και μεγαλύτερη 5-HT₂ παρά D₂ 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 μελαινοραβδωτή οδό (A9) η οποία εμπλέκεται στην κινητικότητα. Η ολανζαπίνη περιστελλεί μια εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, δοκιμασία ενδεικτική αντιψυχωτικής δραστηριότητας, σε δόσεις που δεν προκαλούν καταληψία, μια δράση ενδεικτική εξωπυραμιδικού τύπου παρενεργειών. Αντίθετα προς άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μια “αγχολυτική” δοκιμασία.

Σε μελέτη Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) μιας εφ’άπαξ δόσης (10 mg) σε υγιείς εθελοντές, η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης με τους 5-HT_{2A} υποδοχείς από ότι με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D₂. 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 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 απεδείχθη 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-μηνιας διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με ολανζαπίνη και κατόπιν κατανεμήθηκαν 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 δεύτερη μελέτη 12-μηνιαίας διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με συγχορήγηση ολανζαπίνης και λιθίου και στη συνέχεια καταναμήθηκαν τυχαίοτητα σε ολανζαπίνη ή λίθιο, η ολανζαπίνη ήταν στατιστικά ισοδύναμη με το λίθιο στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης, όσον αφορά την υποτροπή της διπολικής διαταραχής (ολανζαπίνη 30,0%, λίθιο 38,3%, $p=0,055$).

Σε μια 18-μηνιαία μελέτη συγχορήγησης, σε ασθενείς με 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ολανζαπίνη σε δισκία διασπείρόμενα στο στόμα είναι βιοϊσοδύναμη με την ολανζαπίνη των συμβατικών δισκίων, με ένα παρόμοιο ποσοστό και έκταση απορρόφησης. Η ολανζαπίνη σε δισκία διασπείρόμενα στο στόμα είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται σαν εναλλακτική μορφή της ολανζαπίνης των συμβατικών δισκίων.

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 είναι υπεύθυνα, για τον σχηματισμό των N- δεσμεθυλ και 2-υδροξυμεθυλ- μεταβολιτών, οι οποίοι εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη *in vivo* φαρμακολογική δραστηριότητα από την ολανζαπίνη σε μελέτες πειραματοζώων. Η κύρια φαρμακολογική δράση οφείλεται στη μητρική ολανζαπίνη. Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολανζαπίνης, η μέση τελική ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης σε υγιή άτομα ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (65 ετών ή περισσότερο) σε σύγκριση με μη ηλικιωμένα υγιή άτομα, η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ολανζαπίνης ήταν παρατεταμένη (51,8 έναντι 33,8 ώρες) και η κάθαρση ήταν ελαττωμένη (17,5 έναντι 18,2 l/hr). Οι φαρμακοκινητικές διαφορές σε ηλικιωμένα άτομα ευρίσκονται εντός των ορίων διακύμανσης που παρατηρούνται σε μη ηλικιωμένα άτομα. Σε 44 σχιζοφρενικούς ασθενείς ηλικίας > 65 ετών, οι οποίοι έλαβαν δόσεις ολανζαπίνης μεταξύ 5 και 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 ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min) συγκριτικά με υγιή άτομα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση ημιπερίοδο αποβολής (37,7 έναντι 32,4 ώρες) ή στην κάθαρση (21,2 έναντι 25,0 l/hr). Μια μελέτη mass balance έδειξε ότι ποσοστό περίπου 57 % της ραδιοσημασμένης ολανζαπίνης ανιχνεύθηκε στα ούρα, κυρίως με τη μορφή των μεταβολιτών.

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

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

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

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

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

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 100mg/kg έγιναν ανεκτές σε κύνες χωρίς την εμφάνιση θανάτων. Τα κλινικά σημεία περιλάμβαναν καταστολή, αταξία, μυϊκό τρόμο, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Σε πιθήκους, μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν πλήρη εξάντληση ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, μερική απώλεια της συνείδησης.

Τοξικότητα μετά από επανειλημμένες δόσεις

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

Αιματολογική τοξικότητα

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

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

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

Μεταλλαξογένεση

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

Καρκινογένεση

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Στεατικό μαγνήσιο
L-Μεθειονίνη
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Υδρόξυπροπυλο κυτταρίνη (χαμηλής υποκατάστασης)
Κροσποβιδόνη
Ασπαρτάμη (E951)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κυαμόψεως κόμμι (Γουάρ)
Μαγνήσιο ανθρακικό, βαρύ
Άρωμα πορτοκαλιών Silesia

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Συσκευασία σε κυψέλες (blisters):

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

Περιέκτες δισκίων:

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Διατηρείτε τον περιέκτη ερμητικά κλειστό για προστασία από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (blister) (Αλουμινίου/Αλουμινίου) με φύλλο που εξωθείτε δια πίεσεως (push-through foil).

Συσκευασία κυψέλης (blister) σε μονάδες με διάτρηση σε κυψέλη (Αλουμινίου/Αλουμινίου) με ανοιγόμενο φύλλο (peel-to open foil).

Περιέκτης δισκίων (HDPE) με αφυγραντικό πήγματος οξειδίου του πυριτίου, που κλείνεται και σφραγίζεται με καπάκι από LDPE.

Μεγέθη συσκευασιών:

Συσκευασίες κυψέλης (blister) εξωθούμενες δια πίεσεως (push-through blister packs): 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70 και 100 δισκία διασπειρόμενα στο στόμα.

Συσκευασίες κυψέλης (blister) ανοιγόμενες (peel-to open blister packs): 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70 και 100 δισκία διασπειρόμενα στο στόμα.

Περιέκτες δισκίων: 30 και 100 δισκία διασπειρόμενα στο στόμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Medochemie Hellas A.E.
Παστέρ 6, 115 21, Αθήνα
Τηλ: 2106413160
Φαξ: 2106445375
greece@medochemie.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lapozan Oro 5 mg: 58710/09/12-2-2010

Lapozan Oro 10 mg: 9977/12-2-2010

Lapozan Oro 15 mg: 9979/12-2-2010

Lapozan Oro 20 mg: 9980/12-2-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

14 – 9 – 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ