

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**NEWZYPRA, Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα 5mg, 10mg και 20mg**

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### **NEWZYPRA 5mg / tab**

Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 5mg Olanzapine  
Έκδοχο(α): 27.31 mg μονοένυδρη λακτόζη/ διασπειρόμενο δισκίο  
0.53 mg ασπαρτάμη/ διασπειρόμενο δισκίο

### **NEWZYPRA 10mg / tab**

Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 10mg Olanzapine  
Έκδοχο(α): 54.62 mg μονοένυδρη λακτόζη/ διασπειρόμενο δισκίο  
1.06 mg ασπαρτάμη/ διασπειρόμενο δισκίο

### **NEWZYPRA 20mg / tab**

Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 20mg Olanzapine  
Έκδοχο(α): 109.24 mg μονοένυδρη λακτόζη/ διασπειρόμενο δισκίο  
2.12 mg ασπαρτάμη/ διασπειρόμενο δισκίο

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία διασπειρόμενα στο στόμα : Στρογγυλά, κίτρινου χρώματος, επίπεδης επιφάνειας με στρογγυλεμένες άκρες.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ενήλικες

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας.

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

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

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Ενήλικες

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

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

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

Κατά την διάρκεια της θεραπείας της σχιζοφρένειας και 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 απορρόφηση της δεν επηρεάζεται από τη ταυτόχρονη λήψη τροφής. Σταδιακή μείωση της δόσης συνιστάται, πριν τη διακοπή της αγωγής με ολανζαπίνη.

Τα διασπειρόμενα δισκία NEWZYPRΑ θα πρέπει να τοποθετούνται στο στόμα, όπου θα διασπαρούν γρήγορα στο σάλιο, ώστε να μπορεί να διευκολυνθεί η κατάποση. Απομάκρυνση ακέραιου του διασπειρόμενου δισκίου από το στόμα είναι δύσκολη. Μιας και το διασπειρόμενο δισκίο είναι εύθραυστο, πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά το άνοιγμα του blister. Εναλλακτικά, η διασπορά μπορεί να γίνει σε γεμάτο ποτήρι νερό ή σε άλλο κατάλληλο αφέψημα (χυμό πορτοκάλι, χυμό μήλο, γάλα ή καφέ), αμέσως πριν τη χορήγηση.

Τα διασπειρόμενα δισκία ολανζαπίνης είναι βιοϊσοδύναμα με τα επικαλυμμένα δισκία ολανζαπίνης, με παρόμοιο ρυθμό και μέγεθος απορρόφησης. Έχουν την ίδια δοσολογία και συχνότητα χορήγησης με τα επικαλυμμένα δισκία ολανζαπίνης. Τα διασπειρόμενα δισκία ολανζαπίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικά των επικαλυμμένων δισκίων ολανζαπίνης.

#### Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών εξαιτίας της έλλειψης στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Η μεγαλύτερης σημασίας αύξηση βάρους και μεταβολή των λιπιδίων και της προλακτίνης, έχει αναφερθεί σε βραχυπρόθεσμες μελέτες εφήβων ασθενών από ό, τι σε μελέτες ενήλικων ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2)

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

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, όταν οι κλινικές εκδηλώσεις το απαιτούν (βλέπε επίσης παρ. 4.4).

#### Ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια

Μια μικρότερη αρχική δοσολογία (5mg), πρέπει να χορηγηθεί στους ασθενείς αυτούς. Σε περιπτώσεις μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας (κίρρωση, κατηγορία A ή B 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 αυξήσεις της δόσης των 2.5 mg θεωρούνται απαραίτητες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ολανζαπίνη υπό μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

(βλέπε επίσης Παραγράφους 4.5 και 5.2)

### 4.3 Αντενδείξεις

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

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά την αντιψυχωτική θεραπεία, βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς μπορεί να διαρκέσει αρκετές ημέρες έως και αρκετές εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

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

Η ολανζαπίνη δεν εγκρίνεται για τη θεραπεία της ψύχωσης σχετιζόμενης με άνοια και / ή διαταραχές συμπεριφοράς και δεν συνιστάται η χρήση της στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών λόγω της αύξησης της θνησιμότητας και του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (διάρκειας 6-12 εβδομάδες) σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέσης ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση σχετιζόμενη με και / ή διαταραχές συμπεριφοράς, υπήρξε μια διπλάσια αύξηση περιστατικών θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,5% έναντι 1,5%, αντίστοιχα). Η υψηλότερη συχνότητα θανάτου δεν σχετιζόταν με τη δόση της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση 4,4 mg) ή τη διάρκεια της θεραπείας. Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να προδιαθέτουν το πληθυσμό ασθενών σε αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, κακή διατροφή και αφυδάτωση, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία, με ή χωρίς αναρρόφηση), ή ταυτόχρονη χρήση των βενζοδιαζεπινών. Ωστόσο, οι περιπτώσεις θανάτου ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Στις ίδιες κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες από εγκεφαλικά αγγεία ενέργειες (CVAE, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), περιλαμβανομένων εκείνων με μοιραία έκβαση. Παρατηρήθηκε μια 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.

#### Νόσος Parkinson

Η χορήγηση της ολανζαπίνης σε ασθενείς με φαρμακο-επαγόμενη (ντοπαμινικού ανταγωνιστή) 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 2,5mg/ημερησίως και τιτλοποιήθηκε σε μέγιστη δοσολογία

15mg/ημερησίως, ανάλογα με την κρίση του ερευνητή.

#### Κακοήθες Σύνδρομο από Νευροληπτικά (NMS)

Το NMS είναι μία δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, η οποία σχετίζεται με την αντιψυχωτική αγωγή. Σπάνιες περιπτώσεις χαρακτηρίζονται σαν NMS έχουν 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, συμπεριλαμβανομένης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Υπεργλυκαιμία και διαβήτης

Υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση σακχαρώδη διαβήτη, η οποία περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κώμα, έχει εξαιρετικά σπάνια αναφερθεί, περιλαμβανομένων και μερικών μοιραίων εκβάσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια προϋπάρχουσα αύξηση βάρους του σώματος έχει αναφερθεί, η οποία ίσως είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται ο κατάλληλος κλινικός έλεγχος σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες κατευθυντήριες γραμμές των αντιψυχωτικών. Ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε αντιψυχωτικό παράγοντα, συμπεριλαμβανομένου και του NEWZYPRA, πρέπει να παρακολουθούνται για σημάδια και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και εξασθένιση) και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με κίνδυνο να παρουσιάσουν σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης. Το βάρος πρέπει επίσης να παρακολουθείται τακτικά.

#### Μεταβολές των λιπιδίων

Ανεπιθύμητες μεταβολές των λιπιδίων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη, σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). Μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως αρμόζει κλινικά, ιδιαίτερα σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης λιπιδικών διαταραχών. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οποιοδήποτε αντιψυχωτικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων του NEWZYPRA, θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για λιπίδια, σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες κατευθυντήριες γραμμές των αντιψυχωτικών.

#### Αντιχολινεργική δράση

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.

#### Ηπατική λειτουργία

Παροδική, ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπартική αμινοτρανσφεράση (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 περιπτώσεις όπου έχει διαγνωσθεί ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης ηπατοκυτταρικής, χολοστατικής ή μικτής ηπατικής βλάβης), η θεραπεία με ολανζαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Ουδετεροπενία

Όπως και με άλλα αντιψυχωτικά 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).

#### Διακοπή της θεραπείας

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

#### Διαστήματα QT

Σε κλινικές μελέτες, κλινικά σημαντικές παρατάσεις στα διαστήματα του διορθωμένου QT (QT<sub>c</sub>) (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 συγχορηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QT<sub>c</sub> διάστημα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενείς συνδρομές παρατεταμένου QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία.

#### Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Χρονική συσχέτιση της αγωγής με ολανζαπίνη και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων 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.

#### Γενική δράση στο ΚΝΣ

Με δεδομένη την κυρία δράση της ολανζαπίνης στο ΚΝΣ, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη συγχορήγηση της με άλλα φάρμακα που δρουν επίσης στο ΚΝΣ καθώς και με το αλκοόλ. Επειδή η ολανζαπίνη εμφανίζει in vitro αντιντοπαμινεργική δράση, ενδέχεται να ανταγωνισθεί τα αποτελέσματα των άμεσων και έμμεσων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

#### Επιληπτικές κρίσεις

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

#### Όψιμη Δυσκινησία

Σε συγκριτικές μελέτες, ετήσιας ή μικρότερης διάρκειας, η ολανζαπίνη σχετιζόταν με στατιστικά σημαντική χαμηλότερη επίπτωση φαρμακοεπαγόμενης δυσκινησίας. Εντούτοις, 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 δόσολογίας ή διακοπής της χορήγησης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να επιδεινωθούν ή να εμφανισθούν μετά από διακοπή της θεραπείας.

#### Ορθοστατική υπόταση

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.

#### Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Σε αναφορές μετά την κυκλοφορία της ολανζαπίνη, η εκδήλωση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ολανζαπίνη. Σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης κοινωνικών ομάδων, ο θεωρούμενος κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη ήταν περίπου διπλάσιος από ότι σε ασθενείς που δεν χρησιμοποιούν αντιψυχωσικά. Στη μελέτη, ο κίνδυνος που προκαλεί η ολανζαπίνη ήταν ανάλογος προς τον κίνδυνο των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων που περιλαμβάνονται σε μια συγκεντρωτική ανάλυση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση της ολανζαπίνης δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων. Μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων της αύξησης βάρους, αλλαγών σε παράγοντες του μεταβολισμού, και αύξησης των επιπέδων προλακτίνης. Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα που σχετίζονται με αυτά τα γεγονότα δεν έχουν μελετηθεί και παραμένουν άγνωστα (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

#### Λακτόζη

Τα NEWZYPRA διασπειρόμενα δισκία περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### Ασπαρτάμη

Τα NEWZYPRA διασπειρόμενα δισκία περιέχουν ασπαρτάμη, η οποία είναι πηγή φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι επιβλαβής για ανθρώπους με φαινυλκετονουρία.

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

#### Δυνητικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη

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

#### Ενίσχυση του CYP1A2

Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να ενισχυθεί από το κάπνισμα ή από την συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί ελάττωση των συγκεντρώσεων της ολανζαπίνης. Μικρή έως μέτρια, μόνο αύξηση της κάθαρσης της ολανζαπίνης έχει αναφερθεί. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών αναμένεται να είναι περιορισμένη αλλά συστήνεται η κλινική παρακολούθηση των ασθενών και μία αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης μπορεί να χορηγηθεί εάν κριθεί απαραίτητο (βλέπε 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<sub>max</sub>) της ολανζαπίνης, μετά τη χορήγηση της φλουβοξαμίνης, ήταν 54% σε γυναίκες μη-καπνίζουσες και 77% σε άνδρες καπνίζοντες ασθενείς. Η μέση αύξηση της AUC της ολανζαπίνης ήταν 52% και 108%, αντίστοιχα. Η χορήγηση μικρότερης 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% για 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.

#### Γενική δράση στο ΚΝΣ

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ ή λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν κατάπτωση του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Η ταυτόχρονη χρήση της ολανζαπίνης με αντι-Παρκινσονικά φάρμακα σε ασθενείς με νόσο του Parkinson και άνοια δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Διάστημα QTc

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται εάν η ολανζαπίνη να χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QTc (βλέπε παράγραφο 4.4).

## **4.6 Κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες επί εγκύων γυναικών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τον ιατρό τους, σε περίπτωση που μείνουν ή προτίθενται να μείνουν έγκυοι, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη. Επειδή, η εμπειρία σε ανθρώπινο οργανισμό είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνο 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.

### Γαλουχία

Σε μια μελέτη με υγιείς θηλάζουσες γυναίκες, παρατηρήθηκε απέκκριση της ολανζαπίνης στο μητρικό γάλα. Η μέση έκθεση του νεογνού (mg/kg), στη σταθερή κατάσταση, υπολογίστηκε ότι αντιστοιχεί στο 1,8% της αντίστοιχης δόσης της ολανζαπίνης στη μητέρα (mg/kg). Οι μητέρες θα πρέπει να ενημερώνονται, ότι δεν συνιστάται να θηλάζουν, εάν λαμβάνουν ολανζαπίνη.

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

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού



μηχανών. Επειδή η ολανζαπίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους κατά το χειρισμό μηχανημάτων, συμπεριλαμβανομένων των οχημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Ενήλικες

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

Ο ακόλουθος πίνακας παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις εργαστηριακές έρευνες που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες εκθέσεων και σε κλινικές μελέτες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που απαριθμούνται ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 10\%$ ), συχνές ( $\geq 1\%$  και  $<10\%$ ), όχι συχνές ( $\geq 0.1\%$  και  $<1\%$ ), σπάνιες ( $\geq 0,01\%$  και  $<0.1\%$ ), πολύ σπάνιες ( $<0.01\%$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αίματος και του αιμοποιητικού συστήματος</b>			
	Ηωσινοφιλία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία	Θρομβοκυτταροπενία
<b>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
			Αλλεργική αντίδραση
<b>Διαταραχές μεταβολισμού και διατροφής</b>			
Αύξηση βάρους <sup>1</sup>	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης <sup>2,3</sup> Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης <sup>4</sup> Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων <sup>2,5</sup> Γλυκοζουρία Αύξηση της όρεξης		Ανάπτυξη ή επιδείνωση του διαβήτη που περιστασιακά συσχετίζεται με κετοξέωση ή κώμα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιστατικών (βλέπε παράγραφο 4.4)  Υποθερμία
<b>Διαταραχές νευρικού συστήματος</b>			
Υπνηλία	Ζάλη Ακαθησία <sup>6</sup> Παρκινσονισμός <sup>6</sup> Δυσκινησία <sup>6</sup>		Επιληπτικές κρίσεις όπου στις περισσότερες περιπτώσεις ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις είχαν αναφερθεί  Κακοήθες Σύνδρομο από Νευροληπτικά (NMS) (βλέπε, επίσης, Παρ. 4.4)  Δυστονία (συμπεριλαμβανομένης

			της οφθαλμογυρία) Όψιμη δυσκινησία Συμπτώματα διακοπής <sup>7</sup>
--	--	--	---

<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
		Βραδυκαρδία Παράταση του QT διαστήματος (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)	Κοιλιακή ταχυκαρδία/ μαρμαρυγή και αιφνίδιος θάνατος (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
	Ορθοστατική υπόταση		Θρομβοεμβολικά επεισόδια (περιλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της θρόμβωσης των εν των βάθει φλεβών)
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>			
	Ήπιες, παροδικές, αντιχολινεργικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων δυσκοιλιότητα και ξηροστομία		Πανκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων</b>			
	Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT, AST), ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας (βλέπε Παράγραφο 4.4.)		Ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης).
<b>Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού</b>			
	Εξάνθημα	Αντίδραση φωτοευαισθησίας Αλωπεκίαση	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
			Ραβδομυόλυση
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
		Ακράτεια ούρων	Δυσκολία στην ούρηση
<b>Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές μαστού</b>			
			Πριαπισμός
<b>Διαταραχές γενικού τύπου και ενοχλήσεις στην θέση χορήγησης</b>			
	Ασθένεια Αδυναμία Οίδημα		
<b>Εργαστηριακές δοκιμασίες</b>			
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος		Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης Αυξημένη ολική χολερυθρίνη	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

<sup>1</sup> Κλινικά σημαντική αύξηση βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις βασικές κατηγορίες Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Μετά από μικρής διάρκειας θεραπεία (μέση διάρκεια 47 ημέρες), αύξηση  $\geq 7\%$  του

μέσου βάρους του σώματος ήταν πολύ συχνή (22,2%), αύξηση  $\geq 15\%$  του μέσου βάρους του σώματος ήταν συχνή (4,2%) και περιπτώσεις που κέρδιζαν  $\geq 25\%$  του μέσου βάρους του σώματος με μακροχρόνια έκθεση ήταν όχι συχνές (0,8%). Περιπτώσεις ασθενών που κέρδισαν  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  και  $\geq 25\%$  από το αρχικό σωματικό βάρος τους με τη μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες) ήταν πολύ συχνές (64,4%, 31,7% και 12,3% αντίστοιχα).

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

<sup>3</sup> Παρατηρούμενη για τα μέσα φυσιολογικά επίπεδα της νηστείας ( $<5,17$  mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά επίπεδα ( $\geq 6,2$  mmol/l). Μεταβολές στα συνολικά επίπεδα χοληστερόλης νηστείας από οριακά αρχικά ( $\geq 5,17 - <6,2$  mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 6,2$  mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

<sup>4</sup> Παρατηρούμενη για τα μέσα φυσιολογικά επίπεδα της νηστείας ( $<5,56$  mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά επίπεδα ( $\geq 7$  mmol/l). Αλλαγές στη γλυκόζη νηστείας από οριακά επίπεδα αρχικά ( $\geq 5,56 - <7$  mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 7$  mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

<sup>5</sup> Παρατηρούμενη για τα μέσα φυσιολογικά επίπεδα της νηστείας ( $<1,69$  mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά επίπεδα ( $\geq 2,26$  mmol/l). Αλλαγές των τριγλυκεριδίων νηστείας από οριακά αρχικά ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $<2,26$  mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 2,26$  mmol/l) ήταν πολύ συχνές.

<sup>6</sup> Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση παρκινσονισμού και δυστονίας σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από το εικονικό φάρμακο. Ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη είχαν χαμηλότερη επίπτωση παρκινσονισμού, ακαθυσία και δυστονίας συγκριτικά με τιλοδοτημένες δόσεις αλοπεριδόλης. Ελλείψει λεπτομερών πληροφοριών σχετικά με την προϋπάρχουσα ιστορία των ατομικών οξέων ή όψιμων εξωπυραμιδικών κινητικών διαταραχών, δεν μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα επί του παρόντος ότι η ολανζαπίνη προκαλεί λιγότερη όψιμη δυσκινησία και / ή άλλα όψιμα εξωπυραμιδικά σύνδρομα.

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

<sup>8</sup> Σε κλινικές μελέτες έως και 12 εβδομάδων, οι συγκεντρώσεις προλακτίνης στο πλάσμα υπερέβησαν το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους σε περίπου 30% των ασθενών με φυσιολογική τιμή προλακτίνης βάσης, που έλαβαν ολανζαπίνη. Στην πλειοψηφία των ασθενών αυτών οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες, και παρέμειναν κάτω από δύο φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους. Γενικά σε ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη δυνητικά συσχετιζόμενες με κλινικές εκδηλώσεις σχετικές με το μαστό και την εμμηνόρροια (π.χ. αμηνόρροια, διόγκωση των μαστών, γαλακτόρροια στα θηλυκά, και γυναικομαστία / διόγκωση των μαστών στους άνδρες) ήταν συχνές. Δυνητικά συσχετιζόμενες με τη σεξουαλική λειτουργία ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες και μειωμένη λίμπιντο και στα δύο φύλα) παρατηρήθηκαν συχνά.

#### Μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες)

Το ποσοστό των ασθενών που είχαν ανεπιθύμητες, κλινικά σημαντικές μεταβολές στην αύξηση του σωματικού βάρους, τη γλυκόζη, την ολική/LDL/HDL χοληστερόλη ή τα τριγλυκερίδια αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου. Σε ενήλικες ασθενείς που ολοκλήρωσαν 9-12 μήνες της θεραπείας, ο ρυθμός αύξησης της μέσης γλυκόζης του αίματος επιβραδύνθηκε μετά από περίπου 6 μήνες.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε κλινικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπεία με ολανζαπίνη συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα θανάτου και ανεπιθύμητες από εγκεφαλικά αγγεία ενέργειες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση ολανζαπίνης, σε αυτή την ομάδα ασθενών ήταν οι διαταραχές βάρδισης και οι πτώσεις. Πνευμονία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, λήθαργος, ερύθημα, οπτικές ψευδαισθήσεις και ακράτεια ούρων παρατηρήθηκαν συχνά.

Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με επαγόμενη από φάρμακα (αγωνιστές ντοπαμίνης) ψύχωση σχετιζόμενη με τη νόσο του Parkinson, επιδείνωση της συμπτωματολογίας του Parkinson και ψευδαισθήσεις αναφέρθηκαν πολύ συχνά και πιο συχνά από ό, τι με το εικονικό φάρμακο.

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 (1%-10%). Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό, μία αύξηση  $\geq 7\%$  του βάρους σώματος από την αρχική τιμή, έχει παρατηρηθεί 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.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ασθενών κάτω των 18 ετών. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σχεδιασμένες να συγκρίνουν τους εφήβους με τους ενήλικες, τα δεδομένα από τις εφηβικές μελέτες, συγκρίθηκαν με εκείνα των μελετών σε ενήλικες.

Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) από ό, τι σε ενήλικες ασθενείς ή μόνο τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίζονται κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμων κλινικών δοκιμών σε εφήβους ασθενείς. Κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ( $\geq 7\%$ ) φαίνεται ότι εμφανίζεται συχνότερα σε εφήβους πληθυσμούς σε σύγκριση με τους ενήλικες με συγκρίσιμη έκθεση. Το μέγεθος της αύξησης βάρους και η αναλογία των εφήβων ασθενών που είχαν κλινικά σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερη με τη μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες) απ'ότι με μικρής διάρκειας έκθεση.

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

<b>Διαταραχές στο μεταβολισμό και τη διατροφή</b> <i>Πολύ συχνές:</i> αύξηση βάρους <sup>9</sup> , αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων <sup>10</sup> , αυξημένη όρεξη <i>Συχνές:</i> Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης <sup>11</sup>
<b>Διαταραχές νευρικού συστήματος</b> <i>Πολύ συχνές:</i> Καταστολή (συμπεριλαμβάνονται υπερυπνία, λήθαργος, υπνηλία)
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b> <i>Συχνές:</i> Ξηροστομία
<b>Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων</b> <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση των ηπατικών αμινοτρασφερασών (ALT/AST, βλέπε παράγραφο 4.4)
<b>Εργαστηριακές δοκιμασίες</b> <i>Πολύ συχνές:</i> Μειωμένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη CGT, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα <sup>12</sup>

<sup>9</sup> Μετά από βραχυπρόθεσμη θεραπεία (μέση διάρκεια 22 ημέρες), αύξηση βάρους  $\geq 7\%$  του μέσου βάρους σώματος (kg) ήταν πολύ συχνή (40.6%), αύξηση βάρους  $\geq 15\%$  του μέσου βάρους σώματος ήταν συχνή (7.1%) και αύξηση  $\geq 25\%$  ήταν συχνή (2.5%). Με τη μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες), 89,4% κέρδισαν  $\geq 7\%$ , 55.3% κέρδισαν  $\geq 15\%$  και 29.1% κέρδισαν  $\geq 25\%$  του μέσου βάρους σώματος.

<sup>10</sup> Παρατηρούμενα για τα αρχικά φυσιολογικά επίπεδα νηστείας (<1.016 mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά επίπεδα ( $\geq 1.467$  mmol/l) και μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστείας από οριακά αρχικά ( $\geq 1.016$  mmol/l – <1.467 mmol/l) σε υψηλά ( $\geq 1.467$  mmol/l).

<sup>11</sup> Αλλαγές στα συνολικά επίπεδα χοληστερόλης νηστείας από φυσιολογικά αρχικά (<4,39 mmol / l) σε υψηλά ( $\geq 5,17$  mmol / l) παρατηρήθηκαν συχνά. Μεταβολές στα συνολικά επίπεδα χοληστερόλης νηστείας από οριακά αρχικά ( $\geq 4,39$  – <5,17 mmol / l) σε υψηλά ( $\geq 5,17$  mmol / l) ήταν πολύ συχνές.

<sup>12</sup> Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος αναφέρθηκαν στο 47,4% των εφήβων ασθενών.

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Σημεία και συμπτώματα

Ιδιαίτερα συνήθη συμπτώματα της υπερδοσολόγησης (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 κακοήθες 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 2g από του στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης .

### Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

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

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακο-θεραπευτική κατηγορία: αντιψυχωτικό, ATC κωδικός N05A H03.

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

Στις προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη έδειξε χημική συγγένεια ( $K_i < 100$ nM) για ευρύ φάσμα υποδοχέων όπως οι υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, οι υποδοχείς της ντοπαμίνης D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, οι μουσκαρινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>, οι αδρενεργικοί υποδοχείς α<sub>1</sub> και οι υποδοχείς της ισταμίνης H<sub>1</sub>. Οι μελέτες συμπεριφοράς σε πειραματόζωα με την ολανζαπίνη

έδειξαν 5-HT, ντοπαμινικό και χολινεργικό ανταγωνισμό, συμβατό με το προφίλ σύνδεσης υποδοχέων του φαρμάκου. Η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερη *in vitro* συγγένεια για τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT<sub>2</sub> παρά για τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D<sub>2</sub> και μεγαλύτερη 5-HT<sub>2</sub> παρά D<sub>2</sub> δραστηριότητα σε *in vivo* μοντέλα (πρότυπα). Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ολανζαπίνη εκλεκτικά μειώνει το ρυθμό πυροδότησης των μεσομεταχιακών (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 μελέτες Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) μιας εφάπαξ δόσης (10mg) σε υγιείς εθελοντές, η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης με τους 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχείς από ότι με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D<sub>2</sub>. Επιπλέον, μελέτη σχιζοφρενικών ασθενών με χρήση SPECT αποκάλυψε ότι οι ανταποκρινόμενοι στην ολανζαπίνη ασθενείς είχαν μικρότερη D<sub>2</sub> σύνδεση σε νευρώνες του ραβδωτού σώματος παρά οι ανταποκρινόμενοι σε τυπικά αντιψυχωτικά – και ρισπεριδόνη – ασθενείς και συγκρίσιμη με αυτή των ανταποκρινόμενων σε κλοζαπίνη ασθενών.

Σε δύο από τις δύο με εικονικό φάρμακο και στις δύο από τις τρεις συγκριτικές ελεγχόμενες δοκιμές με περισσότερους των 2.900 σχιζοφρενικών ασθενών οι οποίοι εμφάνιζαν θετικού και αρνητικού τύπου συμπτώματα, η ολανζαπίνη συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντικές μεγαλύτερες βελτιώσεις στα αρνητικά όπως επίσης και στα θετικά συμπτώματα.

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

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

Σε μια μελέτη 12-μήνης 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 της μανίας είτε της κατάθλιψης.

Σε μια δεύτερη μελέτη 12-μήνης διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με συγχωρήγηση ολανζαπίνης και λιθίου και στη συνέχεια κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα 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-μήνη μελέτη συγχωρήγησης, 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.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία σε έφηβους (ηλικίας 13 μέχρι 17 ετών) είναι περιορισμένη σε μικρής διάρκειας δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη σχιζοφρένεια (6 εβδομάδες) και τη μανία που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I (3 εβδομάδες). Η ολανζαπίνη χρησιμοποιήθηκε ως ένα ευέλικτο δοσολογικό σχήμα ξεκινώντας με 2,5 και φθάνοντας μέχρι και 20 mg/ημέρα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη, οι έφηβοι απέκτησαν πολύ μεγαλύτερο βάρος σε σύγκριση με τους ενήλικες. Το μέγεθος των αλλαγών στην νηστεϊά της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της προλακτίνης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερη σε εφήβους από ό, τι στους ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη διατήρηση της ισχύος και των περιορισμένων δεδομένων σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Τα διασπειρόμενα δισκία ολανζαπίνης είναι βιοϊσοδύναμα με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ολανζαπίνης, και παρόμοιο ρυθμό και εύρος απορρόφησης. Τα διασπειρόμενα δισκία ολανζαπίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ολανζαπίνης.

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

Η ολανζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω οδών σύζευξης και οξείδωσης. Ο κύριος μεταβολίτης στο αίμα είναι 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 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 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 ωρών) 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 ωρών) 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 ωρών) 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. Εντούτοις, 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 λευκοματίνη και την α<sub>1</sub>-όξινη-γλυκοπρωτεΐνη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι (ηλικίας 13 μέχρι 17 ετών): Η φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης είναι παρόμοια μεταξύ εφήβων και ενηλίκων. Σε κλινικές μελέτες, ο μέσος όρος έκθεσης στην ολανζαπίνη ήταν περίπου 27% υψηλότερος σε εφήβους. Οι δημογραφικές διαφορές μεταξύ των εφήβων και ενηλίκων περιλαμβάνουν ένα χαμηλότερο μέσο βάρος και λιγότεροι έφηβοι ήταν καπνιστές. Οι παράγοντες αυτοί ενδεχομένως να συμβάλουν στην μεγαλύτερη μέση έκθεση που παρατηρήθηκε στους εφήβους.

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

#### Οξεία (εφάπαξ – δόση) τοξικότητα

Τα σημεία της από του στόματος τοξικότητας στα τρωκτικά ήταν χαρακτηριστικά των ισχυρών νευροληπτικών φαρμάκων: μείωση της δραστηριότητας, κόμα, μυϊκός τρόμος, κλονικοί σπασμοί, σιελόρροια και μείωση του σωματικού βάρους. Οι μέσες θανατηφόρες δόσεις ήταν περίπου 210 mg/kg (σε ποντικούς) και 175 mg/kg (σε αρουραίους). Μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg έγιναν ανεκτές σε κύνες χωρίς την εμφάνιση θανάτων. Τα κλινικά σημεία περιλάμβαναν καταστολή, αταξία, μυϊκό τρόμο, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Σε πιθήκους, μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν πλήρη εξάντληση ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, μερική απώλεια της συνείδησης.

#### Τοξικότητα μετά από επανειλημμένες δόσεις

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

#### Αιματολογική τοξικότητα

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

ενέργειες στα προγεννητικά (αρχέγονα) κύτταρα και στα κύτταρα πολλαπλασιασμού του μυελού των οστών.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Η ολανζαπίνη δεν έχει τερατογόνο δράση. Η καταστολή επηρέασε την ικανότητα ζευγαρώματος των αρένων 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.

#### 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**

Lactose monohydrate  
Calcium silicate  
Low-substituted hydroxypropyl cellulose (E-463)  
Crospovidone B  
Aspartame (E-951)  
Orange flavour  
Banana flavour  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate (E-470)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

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

Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία NEWZYPRA διατίθενται σε περιέκτες PA/Aluminium/PVC/Aluminium/ PETP peel-off blisters σε χάρτινα κουτιά των 28 τεμαχίων ανά συσκευασία

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**NEWRON PHARMACEUTICAL LTD,**

Λεωφόρος Ακροπόλεως 66,  
CY-2012, Στρόβολος Λευκωσίας  
Κύπρος

**Τοπικός Αντιπρόσωπος**

**NEWRON PHARMACEUTICAL LTD**

Λεωφ. Κηφισίας 352  
152 33, Χαλάνδρι  
Ελλάδα  
Τηλ.: 210 6818330  
Fax: 210 6818360  
e-mail: info@newron.gr

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

<{HH/MM/EEEE}><{HHμήναςEEEE}>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}