

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LAPOZAN - οδηγίες από THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lapozan Oro 5 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
Lapozan Oro 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
Lapozan Oro 15 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
Lapozan 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.

Έκδοχα: 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.

Lapozan Oro 5 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα:

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

Lapozan Oro 10 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα:

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

Lapozan Oro 15 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα:

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

Lapozan Oro 20 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα:

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Η ολανζαπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

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

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

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

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

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας της σχιζοφρένειας, του μανιακού επεισοδίου και της πρόληψης των υποτροπών της διπολικής διαταραχής, η ημερήσια δόση μπορεί στη συνέχεια να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, στο εύρος των 5-20 mg/ημέρα. Αύξηση της δόσης σε ανώτερη από τη συνιστώμενη δόση έναρξης συνιστάται να γίνεται μόνο μετά από κατάλληλη κλινική επανεκτίμηση και γενικά θα πρέπει να πραγματοποιείται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 24 ωρών. Σταδιακή μείωση της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη διακοπή της ολανζαπίνης.

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.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

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

Καπνιστές

Η δόση έναρξης και το εύρος της δόσης δεν απαιτείται, συνήθως, να τροποποιούνται σε μη καπνιστές σε σχέση με καπνιστές. Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να ενισχυθεί από το κάπνισμα. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των ασθενών και μία αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης μπορεί να εξεταστεί εάν κριθεί απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όταν συνυπάρχουν περισσότεροι από έναν παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε βραδύτερο μεταβολισμό (θήλυ φύλο, ηλικιωμένος ασθενής, μη καπνιστής), θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της δόσης έναρξης. Η σταδιακή αύξηση της δόσης, όταν ενδείκνυται, πρέπει να είναι συντηρητική στους ασθενείς αυτούς.

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

(Βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χορήγηση της ολανζαπίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών εξαιτίας της έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Μεγαλύτερες αυξήσεις βάρους, και μεταβολές των λιπιδίων και της προλακτίνης έχουν αναφερθεί σε μικρής διάρκειας μελέτες σε εφήβους ασθενείς σε σχέση με μελέτες σε ενήλικες ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Τρόπος Χορήγησης

Η ολανζαπίνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί ανεξαρτήτως γευμάτων, καθώς η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Το Lapozan Oro δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα θα πρέπει να τοποθετείται στην στοματική κοιλότητα, όπου ταχέως διασπείρεται στο σίελο, με αποτέλεσμα την εύκολη κατάποσή του. Η αφαίρεση του άθικτου δισκίου διασπειρόμενου στο στόμα από τη στοματική κοιλότητα είναι δύσκολη. Εναλλακτικά, είναι δυνατόν να διασπαρεί σε ένα γεμάτο ποτήρι νερό ή άλλο κατάλληλο ρόφημα (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 διαλυθούν.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με γνωστό κίνδυνο εμφάνισης γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη διάρκεια της αντιψυχωσικής αγωγής, η βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς μπορεί να χρειαστεί αρκετές ημέρες έως και μερικές εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής.

Ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς

Η ολανζαπίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς λόγω της αυξημένης θνησιμότητας και του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές δοκιμές (διάρκειας 6-12 εβδομάδων), σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέσης ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της επίπτωσης θανάτου στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη συγκριτικά με εκείνη για τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo) (3,5% έναντι 1,5%, αντιστοίχως). Η υψηλότερη επίπτωση θανάτου δεν σχετιζόταν με τη δόση της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση 4,4 mg) ή τη διάρκεια της αγωγής. Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να προδιαθέτουν τον πληθυσμό αυτόν των ασθενών σε αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν: ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, πλημμελής θρέψη και αφυδάτωση, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία με ή χωρίς εισρόφηση) ή ταυτόχρονη χρήση βενζοδιαζεπινών. Ωστόσο, η επίπτωση θανάτου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς σε

θεραπεία με ολανζαπίνη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

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

Νόσος του Parkinson

Η χρήση της ολανζαπίνης για τη θεραπεία ψύχωσης που σχετίζεται με αγωνιστή ντοπαμίνης σε ασθενείς με νόσο Parkinson, δε συνιστάται. Σε κλινικές δοκιμές, επιδείνωση της Παρκινσονικής συμπτωματολογίας και των ψευδαισθήσεων αναφέρθηκε πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.8), και η ολανζαπίνη δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο (placebo) στη θεραπεία των ψυχωσικών συμπτωμάτων. Στις δοκιμές αυτές, οι ασθενείς απαιτείτο αρχικά να είναι σταθεροποιημένοι στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των αντι-Παρκινσονικών φαρμακευτικών προϊόντων (αγωνιστή ντοπαμίνης) και να παραμένουν στα ίδια αντι-Παρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογίες καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η ολανζαπίνη άρχισε στα 2,5 mg/ημέρα και τιτλοποιήθηκε σε μέγιστη δόση 15 mg/ημέρα με βάση την κρίση του ερευνητή.

Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS)

Το NMS είναι μία δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, η οποία σχετίζεται με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σπάνιες περιπτώσεις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν ως NMS έχουν επίσης ληφθεί σε συσχέτιση με την ολανζαπίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του NMS είναι υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, μεταβολή στη νοητική κατάσταση και σημεία αστάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα σημεία πιθανώς περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS, ή ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις του NMS, όλα τα αντιψυχωσικά φάρμακα, περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να διακόπτονται.

Υπεργλυκαιμία και διαβήτης

Υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση διαβήτη, η οποία περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κώμα, έχει αναφερθεί όχι συχνά, περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους έχει αναφερθεί, η οποία ίσως είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες, π.χ. μέτρηση της γλυκόζης του αίματος κατά την έναρξη της θεραπείας, 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ολανζαπίνη και εν συνεχεία ετησίως. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιαδήποτε αντιψυχωσικά φάρμακα, περιλαμβανομένου του Lapozan Oro, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνοι με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης. Το σωματικό βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά, π.χ. κατά την έναρξη της θεραπείας, 4, 8 και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ολανζαπίνη και εν συνεχεία κάθε τρίμηνο.

Μεταβολές λιπιδίων

Ανεπιθύμητες μεταβολές στα λιπίδια έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ολανζαπίνη σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται καταλλήλως κλινικά, ιδιαίτερα σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών των λιπιδίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιαδήποτε αντιψυχωσικά φάρμακα, περιλαμβανομένου του Lapozan Oro, θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για τα λιπίδια σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες, π.χ. κατά την έναρξη της θεραπείας, 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ολανζαπίνη και εν συνεχεία κάθε 5 χρόνια.

Αντιχολινεργική δραστηριότητα

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

Ηπατική λειτουργία

Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, ALT, AST έχουν συχνά παρατηρηθεί, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Πρέπει να δίνεται προσοχή και να υπάρχει συνεχής παρακολούθηση σε ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT και/ή AST, σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καταστάσεις που σχετίζονται με περιορισμό της ηπατικής λειτουργικής επάρκειας, και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με δυνητικά ηπατοτοξικά φάρμακα. Σε περιπτώσεις όπου έχει διαγνωσθεί ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης), η θεραπεία με ολανζαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Ουδετεροπενία

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

Διακοπή της θεραπείας

Οξέα συμπτώματα, όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία ή έμετος έχουν αναφερθεί σπάνια ($\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$) όταν η ολανζαπίνη διακόπτεται αιφνίδια.

QT διάστημα

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

Θρομβοεμβολή

Χρονική συσχέτιση της αγωγής με ολανζαπίνη και φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχει αναφερθεί όχι συχνά ($\geq 0,1\%$ και $< 1\%$). Δεν έχει θεμελιωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής και της αγωγής με ολανζαπίνη. Εντούτοις, αφού οι ασθενείς με σχιζοφρένεια συχνά εμφανίζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης VTE, όπως η ακινητοποίηση των ασθενών, θα πρέπει να προσδιορίζονται και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ

Με δεδομένες τις κύριες επιδράσεις της ολανζαπίνης στο ΚΝΣ, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ και με το αλκοόλ. Επειδή η ολανζαπίνη εμφανίζει *in vitro* δράση ανταγωνιστή της ντοπαμίνης, ενδέχεται να ανταγωνισθεί τις επιδράσεις των άμεσων και έμμεσων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

Επιληπτικές κρίσεις

Η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς με παράγοντες οι οποίοι μπορεί να μειώσουν τον επιληπτικό ουδό. Οι επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί όχι συχνά σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών, ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί.

Όψιμη Δυσκινησία

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

Ορθοστατική υπόταση

Ορθοστατική υπόταση παρατηρήθηκε όχι συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Συνιστάται η αρτηριακή πίεση να μετράται περιοδικά σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Σε αναφορές για την ολανζαπίνη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, το συμβάν του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ολανζαπίνη. Σε μία αναδρομική μελέτη κοορτής-παρατήρησης, ο πιθανός κίνδυνος του θεωρούμενου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη ήταν περίπου διπλάσιος του κινδύνου σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή με αντιψυχωσικά. Στη μελέτη, ο κίνδυνος από την αγωγή με ολανζαπίνη ήταν συγκρίσιμος με τον κίνδυνο από την αγωγή με άτυπα αντιψυχωσικά που περιλαμβάνονταν στη συγκεντρωτική ανάλυση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για χρήση στην αγωγή παιδιών και εφήβων. Μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών παρουσίασαν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν αύξηση σωματικού βάρους, μεταβολές στις μεταβολικές παραμέτρους και αυξήσεις των επιπέδων προλακτίνης (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Φαινυλαλανίνη

Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία Lapozan Oro περιέχουν ασπαρτάμη, η οποία είναι μια πηγή προέλευσης φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι επιβλαβές για ανθρώπους με φαινυλκετονουρία.

Ο περιέκτης δισκίων περιέχει αφυγραντικό το οποίο δεν θα πρέπει να καταποθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη

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

Επαγωγή του CYP1A2

Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να επαχθεί από το κάπνισμα και από την καρβαμαζεπίνη τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ολανζαπίνης. Έχει παρατηρηθεί μόνο μικρή έως μέτρια αύξηση της κάθαρσης της ολανζαπίνης. Οι κλινικές επιπτώσεις είναι πιθανό να είναι περιορισμένες, αλλά συνιστάται η κλινική παρακολούθηση και θα πρέπει να εξεταστεί μία αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης, 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 καπνίστριες και 77% σε άνδρες καπνιστές. Η μέση αύξηση της AUC της ολανζαπίνης ήταν 52% και 108%, αντίστοιχα. Η χορήγηση μικρότερης δόσης έναρξης της ολανζαπίνης θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φλουβοξαμίνη ή άλλους αναστολείς του CYP1A2, όπως η σιπροφλοξασίνη. Μια μείωση στη δόση της ολανζαπίνης θα πρέπει να εξεταστεί εάν αρχίσει αγωγή με έναν αναστολέα του CYP1A2.

Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας

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

Η φλουοξετίνη (αναστολέας του CYP2D6), οι εφάπαξ δόσεις αντιόξινων (αργιλίου, μαγνησίου) ή σιμετιδίνης, δεν έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

Δυνατότητα της ολανζαπίνης να επηρεάζει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ολανζαπίνη μπορεί να ανταγωνίζεται τις επιδράσεις των άμεσων ή έμμεσων αγωνιστών ντοπαμίνης.

Η ολανζαπίνη δεν αναστέλλει τα κύρια ισοένζυμα του κυτοχρώματος CYP450 *in vitro* (π.χ. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται κάποια ιδιαίτερη αλληλεπίδραση, όπως επιβεβαιώθηκε μέσω μελετών *in vivo*, όπου δεν βρέθηκε καμία αναστολή του μεταβολισμού των ακόλουθων δραστικών ουσιών: των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (αντιπροσωπεύοντας κυρίως την οδό του CYP2D6), της βαρφαρίνης (CYP2C9), της θεοφυλλίνης (CYP1A2) ή της διαζεπάμης (CYP3A4 και 2C19).

Η ολανζαπίνη δεν έδειξε κάποια αλληλεπίδραση όταν συγχορηγήθηκε με λίθιο ή βιπεριδένη.

Η θεραπευτική παρακολούθηση των επιπέδων του βαλπροϊκού στο πλάσμα δεν έδειξε ότι απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του βαλπροϊκού μετά την έναρξη της συγχορήγησης της ολανζαπίνης.

Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ ή λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Δεν συνιστάται η αυτόχρονη χρήση ολανζαπίνης με αντι-Παρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με νόσο Parkinson και άνοια (βλέπε παράγραφο 4.4).

QTc διάστημα

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες επί εγκύων γυναικών. Συνιστάται οι ασθενείς να ενημερώνουν το γιατρό τους σε περίπτωση που μείνουν ή προτίθενται να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη. Παρ' όλα αυτά, επειδή η εμπειρία στον άνθρωπο είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται στην εγκυμοσύνη μόνο εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Τα νεογέννητα βρέφη που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένων των εξωπυραμидικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορούν να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για διέγερση, υπέρτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια, ή διαταραχή στη σίτιση. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Σε μια μελέτη με θηλάζουσες, υγιείς γυναίκες, η ολανζαπίνη απεκκρίθηκε 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 ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην θηλάζουν εάν λαμβάνουν ολανζαπίνη.

Γονιμότητα

Επιδράσεις στη γονιμότητα δεν είναι γνωστές (βλέπε παράγραφο 5.3 για προκλινικές πληροφορίες).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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 προειδοποιούνται σχετικά με το χειρισμό μηχανημάτων, περιλαμβανομένων των οχημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Ενέλικες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες (παρατηρήθηκαν σε $\geq 1\%$ των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, ήταν υπνηλία, αύξηση σωματικού βάρους, ηωσινοφιλία, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, χοληστερόλης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων (βλέπε παράγραφο 4.4), γλυκοζουρία, αυξημένη όρεξη, ζάλη, ακαθυσία, παρκινσονισμός, λευκοπενία, ουδετεροπενία (βλέπε παράγραφο 4.4), δυσκινησία, ορθοστατική υπόταση, αντιχολινεργικές επιδράσεις, παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (βλέπε παράγραφο 4.4), εξάνθημα, εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία, αρθραλγία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, υψηλή γάμμα γλουταμυλτρανσφεράση, υψηλό ουρικό οξύ, υψηλή κρεατινική φωσφοκινάση και οίδημα.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα εργαστηριακά ευρήματα που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια κλινικών δοκιμών και αυθόρμητων αναφορών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/0$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
	Ηωσινοφιλία Λευκοπενία ¹⁰ Ουδετεροπενία ¹⁰		Θρομβοκυτοπενία ¹¹	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
		Υπερευαισθησία ¹¹		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
Αύξηση βάρους ¹	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ^{2,3} Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ⁴ Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ^{2,5} Γλυκοζουρία Αύξηση της όρεξης	Εμφάνιση ή παρόξυνση διαβήτη που περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κώμα, περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιστατικών (βλέπε παράγραφο 4.4) ¹¹	Υποθερμία ¹²	

Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Υπνηλία	Ζάλη Ακαθυσία⁶ Παρκινσονισμός⁶ Δυσκινησία⁶	Επιληπτικές κρίσεις όπου στις περισσότερες περιπτώσεις είχαν αναφερθεί ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις¹¹ Δυστονία (περιλαμβανομένης της περιστροφής των οφθαλμικών βολβών)¹¹ Όψιμη δυσκινησία¹¹ Αμνησία⁹ Δυσαρθρία Τραύλισμα¹¹ Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών¹¹	Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS) (βλέπε παράγραφο 4.4)¹² Συμπτώματα διακοπής^{7, 12}	
Καρδιακές διαταραχές				
		Βραδυκαρδία Παράταση του διαστήματος QTc (βλέπε παράγραφο 4.4)	Κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή, αιφνίδιος θάνατος (βλέπε παράγραφο 4.4)¹¹	
Αγγειακές διαταραχές				
Ορθοστατική υπόταση ¹⁰		Θρομβοεμβολή (περιλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης) (βλέπε παράγραφο 4.4)		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				
		Επίσταξη ⁹		
Διαταραχές του γαστρεντερικού				

	Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων δυσκοιλιότητα και ξηροστομία	Διάταση της κοιλίας ⁹ Υπερέκκριση σιέλου ¹¹	Παγκρεατίτιδα ¹¹	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
	Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT, AST), ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)		Ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης) ¹¹	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
	Εξάνθημα	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Αλωπεκία		Αντίδραση στο Φάρμακο με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
	Αρθραλγία ⁹		Ραβδομύολυση ¹¹	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
		Ακράτεια ούρων Κατακράτηση ούρων Δυσκολία στην ούρηση ¹¹		
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου				
				Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου νεογνών (βλ. παράγραφο 4.6)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
	Στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες Μειωμένη γενετήσια ορμή στους άνδρες και στις γυναίκες	Αμηνόρροια Διόγκωση μαστού Γαλακτόρροια σε γυναίκες Γυναικομαστία/διόγκωση μαστού στους άνδρες	Πριαπισμός ¹²
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
	Εξασθένιση Κόπωση Οίδημα Πυρεξία ¹⁰		
Παρακλινικές εξετάσεις			
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος ⁸	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ¹⁰ Υψηλή κρεατινική φωσφοκινάση ¹¹ Υψηλή γάμμα γλουταμυλτρανσφεράση ¹⁰ Υψηλό ουρικό οξύ ¹⁰	Αυξημένη ολική χολερυθρίνη	

¹ Κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις κατηγορίες με αρχική εκτίμηση Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Μετά τη βραχυχρόνια θεραπεία (διάμεση διάρκεια 47 ημέρες), η αύξηση βάρους $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος ήταν πολύ συχνή (22,2%), $\geq 15\%$ ήταν συχνή (4,2%) και $\geq 25\%$ ήταν όχι συχνή (0,8%). Πολύ συχνή ήταν η αύξηση βάρους $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ και $\geq 25\%$ από το αρχικό βάρος σώματος σε ασθενείς με μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες) (64,4%, 31,7% και 12,3%, αντίστοιχα).

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

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

⁴ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 5,56$ mmol/l), τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 7 mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στη γλυκόζη νηστείας από οριακά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) σε υψηλά (≥ 7 mmol/l).

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

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

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

⁸ Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 12 εβδομάδων, οι συγκεντρώσεις της προλακτίνης του πλάσματος είχαν υπερβεί το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους περίπου στο 30% των ασθενών υπό αγωγή με ολανζαπίνη με φυσιολογική τιμή προλακτίνης στην αρχική εκτίμηση. Στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών, οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες, και παρέμειναν χαμηλότερες από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους.

⁹ Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε σε κλινικές δοκιμές στην Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

¹⁰ Όπως αξιολογήθηκε από μετρήσιμες τιμές σε κλινικές δοκιμές στην Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

¹¹ Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε από αυθόρμητες αναφορές, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συχνότητα που προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

¹² Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε από αυθόρμητες αναφορές, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συχνότητα που εκτιμήθηκε στο ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95%, χρησιμοποιώντας την Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

Μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδων)

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

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε κλινικές δοκιμές με ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπεία με ολανζαπίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση θανάτου και αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης σε αυτήν την ομάδα ασθενών ήταν το μη φυσιολογικό βάδισμα και οι πτώσεις. Πνευμονία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, λήθαργος, ερύθημα, οπτικές ψευδαισθήσεις και ακράτεια ούρων παρατηρήθηκαν συχνά.

Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με φαρμακο-επαγώμενη (αγωνιστή ντοπαμίνης) ψύχωση σχετιζόμενη με νόσο του Parkinson, επιδείνωση της Παρκινσονικής συμπτωματολογίας

και ψευδαισθήσεις αναφέρθηκαν πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo).

Σε μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς με διπολική μανία, η θεραπεία συνδυασμού βαλπροϊκού με ολανζαπίνη είχε σαν αποτέλεσμα την επίπτωση ουδετεροπενίας σε ποσοστό 4,1%. Τα υψηλά επίπεδα του βαλπροϊκού στο πλάσμα ενδέχεται να είναι ένας πιθανός συνεισφέρων παράγοντας. Η ολανζαπίνη χορηγούμενη με λίθιο ή βαλπροϊκό είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα ($\geq 10\%$) τρόμου, ξηροστομίας, αυξημένης όρεξης και αύξησης σωματικού βάρους. Διαταραχή του λόγου, επίσης, αναφέρθηκε συχνά. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με ολανζαπίνη σε συνδυασμό με λίθιο ή divalproex, μία αύξηση $\geq 7\%$ του βάρους σώματος από την αρχική εκτίμηση εμφανίστηκε στο 17,4% των ασθενών κατά τη διάρκεια της αγωγής οξείας φάσεως (έως 6 εβδομάδες). Η μακροχρόνια θεραπεία με ολανζαπίνη (έως και 12 μήνες) για την πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με διπολική διαταραχή έχει συσχετισθεί με αύξηση $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος στο 39,9% των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για την αγωγή των παιδιών και των έφηβων ασθενών κάτω των 18 ετών. Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σχεδιασμένες για να συγκρίνουν τους εφήβους με τους ενήλικες, τα δεδομένα από δοκιμές σε εφήβους συγκρίθηκαν με εκείνα από τις δοκιμές σε ενήλικες.

Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) από ό,τι στους ενήλικες ασθενείς ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιων κλινικών δοκιμών με έφηβους ασθενείς. Κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ($\geq 7\%$) φαίνεται να εμφανίζεται πιο συχνά στην ομάδα των εφήβων ασθενών σε σύγκριση με τους ενήλικες με συγκρίσιμη έκθεση στο φάρμακο. Το μέγεθος αύξησης σωματικού βάρους και η αναλογία των εφήβων ασθενών που παρουσίασαν κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερα σε αυτούς με τη μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες) από ό,τι με τη βραχυχρόνια έκθεση.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση σωματικού βάρους ¹³ , αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ¹⁴ , αύξηση της όρεξης. <i>Συχνές:</i> Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ¹⁵ .
Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Πολύ συχνές:</i> Καταστολή (συμπεριλαμβάνει: υπερυπνία, λήθαργο, υπνηλία).
Διαταραχές του γαστρεντερικού <i>Συχνές:</i> Ξηροστομία.
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT/AST, βλέπε παράγραφο 4.4).
Παρακλινικές εξετάσεις <i>Πολύ συχνές:</i> Μειωμένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη GGT, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος ¹⁶ .

¹³ Μετά τη βραχυχρόνια θεραπεία (διάμεση διάρκεια 22 ημέρες), πολύ συχνή ήταν η αύξηση σωματικού βάρους $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος (κιλά) (40,6%), συχνή ήταν $\geq 15\%$ από το αρχικό βάρος σώματος (7,1%) και $\geq 25\%$ ήταν συχνή (2,5%). Με μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες), 89,4% παρουσίασαν αύξηση βάρους $\geq 7\%$, 55,3% παρουσίασαν αύξηση βάρους $\geq 15\%$ και 29,1% παρουσίασαν αύξηση βάρους $\geq 25\%$ από το αρχικό βάρος σώματος.

¹⁴ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 1,016 \text{ mmol/l}$), τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$) και μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστείας από οριακά στην αρχική εκτίμηση ($\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$) σε υψηλά ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$).

¹⁵ Παρατηρήθηκαν συχνά μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από φυσιολογικά επίπεδα στην αρχική εκτίμηση ($< 4,39 \text{ mmol/l}$) σε υψηλά ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από οριακά επίπεδα στην αρχική εκτίμηση ($\geq 4,39 \text{ mmol/l} - < 5,17 \text{ mmol/l}$) σε υψηλά ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$).

¹⁶ Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος αναφέρθηκαν σε 47,4% των εφήβων ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Πολύ συχνά συμπτώματα της υπερδοσολογίας (με επίπτωση $> 10\%$) περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, διέγερση/επιθετικότητα, δυσαρθρία, ποικίλα εξωπυραμидικά συμπτώματα και μειωμένο επίπεδο συνείδησης, το οποίο κυμαίνεται από καταστολή έως κώμα.

Άλλες ιατρικά σημαντικές συνέπειες της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν παραλήρημα, σπασμούς, κώμα, πιθανό νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, αναπνευστική καταστολή, εισρόφηση, υπέρταση ή υπόταση, καρδιακές αρρυθμίες ($< 2\%$ των περιπτώσεων υπερδοσολογίας) και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί με οξείες υπερδοσολογίες τόσο χαμηλές όσο τα 450 mg, αλλά επιβίωση έχει επίσης αναφερθεί μετά από οξεία υπερδοσολογία με περίπου 2 g από του στόματος ολανζαπίνη.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την ολανζαπίνη. Πρόκληση εμέτου δε συνιστάται. Καθιερωμένες διαδικασίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας μπορεί να ενδείκνυνται (δηλ. πλύση στομάχου, χορήγηση ενεργού άνθρακα). Η ταυτόχρονη χορήγηση ενεργού άνθρακα έδειξε ότι μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης σε ποσοστό 50 – 60%.

Η συμπτωματική θεραπεία και η παρακολούθηση των λειτουργιών των ζωτικών οργάνων πρέπει να εφαρμόζονται ανάλογα με την κλινική εικόνα, περιλαμβανομένης της θεραπείας της υπότασης και της κυκλοφορικής κατέρρευσης και της υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας. Μην χρησιμοποιείτε επινεφρίνη, ντοπαμίνη, ή άλλους συμπαθητικομιμητικούς παράγοντες με β-αγωνιστική δραστηριότητα, επειδή η διέγερση των β-υποδοχέων ενδέχεται να επιδεινώσει την

υπόταση. Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τον εντοπισμό πιθανών αρρυθμιών. Στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει πλήρως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοληπτικά, διαζεπίνες, οξαζεπίνες, θειαζεπίνες και οξεπίνες κωδικός ATC N05A H03.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Στις προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη έδειξε χημική συγγένεια ($K_i < 100$ nM) για ευρύ φάσμα υποδοχέων, όπως τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, τους χολινεργικούς μουςκαρινικούς υποδοχείς M₁-M₅, τους αδρενεργικούς υποδοχείς α₁ και τους υποδοχείς της ισταμίνης H₁. Οι μελέτες συμπεριφοράς σε ζώα 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. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ολανζαπίνη εκλεκτικά μείωσε την πυροδότηση των μεσομεταιχμιακών (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ έχει μικρή επίδραση στη ραβδωτή οδό (A9) η οποία εμπλέκεται στην κινητική λειτουργία. Η ολανζαπίνη μείωσε μια εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, δοκιμασία ενδεικτική αντιψυχωσικής δραστηριότητας, σε δόσεις μικρότερες από αυτές που προκαλούν καταληψία, μια δράση ενδεικτική κινητικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντίθετα προς άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μια “αγχολυτική” δοκιμασία.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα

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 θετικά και αρνητικά συμπτώματα, η ολανζαπίνη συσχετίστηκε με 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 σχετιζόμενα καταθλιπτικά συμπτώματα (μέση βαθμολογία κατά την εισαγωγή στη 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 βελτίωση ($p=0,001$) που ευνοούσε την ολανζαπίνη (-6,0) έναντι της αλοπεριδόλης (-3,1).

Σε ασθενείς με μανιακά ή μικτά επεισόδια διπολικής διαταραχής, η ολανζαπίνη απεδείχθη ότι έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) και του βαλπροϊκού ημινατρίου (divalproex) στην ελάττωση των μανιακών συμπτωμάτων εντός 3 εβδομάδων. Επίσης, η ολανζαπίνη εμφάνισε συγκρίσιμα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας με την αλοπεριδόλη όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση 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 συμπτωμάτων μανίας, μετά από 6 εβδομάδες, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με βαλπροϊκό ή λίθιο.

Σε μια μελέτη 12μηνιαίας διάρκειας πρόληψης των υποτροπών σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με ολανζαπίνη και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε ολανζαπίνη ή εικονικό φάρμακο (placebo), η ολανζαπίνη έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) στο κύριο καταληκτικό σημείο της υποτροπής της διπολικής διαταραχής. Η ολανζαπίνη επίσης εμφάνισε στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) όσον αφορά στην πρόληψη είτε της υποτροπής της μανίας είτε της υποτροπής της κατάθλιψης.

Σε μια μελέτη 12μηνιαίας διάρκειας πρόληψης των υποτροπών σε ασθενείς με μανιακό επεισόδιο, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με συνδυασμό ολανζαπίνης και λιθίου και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε ολανζαπίνη ή λίθιο σε μονοθεραπεία, η ολανζαπίνη ήταν στατιστικά μη κατώτερη από το λίθιο στο κύριο καταληκτικό σημείο της υποτροπής της διπολικής διαταραχής (ολανζαπίνη 30,0%, λίθιο 38,3%, $p=0,055$).

Σε μια 18μηνιαία μελέτη συγχωρήγησης, σε ασθενείς με μανιακό ή μικτό επεισόδιο, οι οποίοι σταθεροποιήθηκαν με ολανζαπίνη και ένα σταθεροποιητή της διάθεσης (λίθιο ή βαλπροϊκό), η μακροχρόνια συγχωρήγηση ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη της μονοθεραπείας με λίθιο ή βαλπροϊκό, όσον αφορά στην καθυστέρηση της υποτροπής της διπολικής διαταραχής, που ορίζεται σύμφωνα με τα (διαγνωστικά) κριτήρια του συνδρόμου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεδομένα ελεγχόμενης αποτελεσματικότητας σε εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) είναι περιορισμένα σε μικρής διάρκειας μελέτες για τη σχιζοφρένεια (6 εβδομάδες) και για τη μανία που σχετίζεται με διπολική διαταραχή τύπου I (3 εβδομάδες), περιλαμβάνοντας λιγότερους από 200 εφήβους. Η ολανζαπίνη χορηγήθηκε με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα με δόση έναρξης 2,5 που κυμάνθηκε έως και 20 mg/ημέρα. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με ολανζαπίνη, οι έφηβοι παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους σε σύγκριση με τους ενήλικες. Το μέγεθος των αλλαγών στις τιμές νηστείας της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της προλακτίνης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερη στους έφηβους συγκριτικά με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενα δεδομένα για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας ή για τη μακροχρόνια ασφάλεια (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Πληροφορίες σχετικά με μακροχρόνια ασφάλεια περιορίζονται κυρίως σε ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενα δεδομένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία ολανζαπίνης είναι βιοϊσοδύναμα με τα συμβατικά δισκία ολανζαπίνης, με ένα παρόμοιο ποσοστό και έκταση απορρόφησης. Η ολανζαπίνη σε δισκία

διασπειρόμενα στο στόμα είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται σαν εναλλακτική μορφή των συμβατικών δισκίων ολανζαπίνης.

Απορρόφηση

Η ολανζαπίνη απορροφάται καλά μετά τη χορήγηση από του στόματος, και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 5-8 ωρών. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την τροφή. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορήγησης σχετικά με αυτή της ενδοφλέβιας δεν έχει προσδιορισθεί.

Κατανομή

Η σύνδεση 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 τη λευκωματίνη και την αι-όξινη-γλυκοπρωτεΐνη.

Βιομετασχηματισμός

Η ολανζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω οδών σύζευξης και οξείδωσης. Ο κύριος μεταβολίτης στην κυκλοφορία είναι το 10-N-γλυκουρονίδιο, το οποίο δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Τα κυτοχρώματα P450-CYP1A2 και P450-CYP2D6 συνεισφέρουν στο σχηματισμό των N- δεσμεθυλ και 2-υδροξυμεθυλ- μεταβολιτών, οι οποίοι εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη *in vivo* φαρμακολογική δράση από την ολανζαπίνη σε μελέτες ζώων. Η κύρια φαρμακολογική δράση οφείλεται στη μητρική ουσία, ολανζαπίνη.

Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η μέση τελική ημιπερίοδος ζωής της αποβολής της ολανζαπίνης σε υγιή άτομα ποικίλλει με βάση την ηλικία και το φύλο.

Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (65 ετών και άνω) έναντι μη ηλικιωμένων ατόμων, η μέση ημιπερίοδος ζωής της αποβολής ήταν παρατεταμένη (51,8 έναντι 33,8 ωρών) και η κάθαρση ήταν ελαττωμένη (17,5 έναντι 18,2 l/hr). Η φαρμακοκινητική μεταβλητότητα που παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους βρίσκεται εντός του εύρους όπως για τους μη-ηλικιωμένους. Σε 44 ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας > 65 ετών, δόσεις 5 έως 20 mg/ημέρα δεν συσχετίστηκαν με κάποιο ιδιαίτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε γυναίκες συγκριτικά με άνδρες, η μέση ημιπερίοδος ζωής της αποβολής ήταν κάπως παρατεταμένη (36,7 έναντι 32,3 ωρών) και η κάθαρση ήταν μειωμένη (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.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Μία μικρή μελέτη για την επίδραση της διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας σε 6 άτομα με κλινικά σημαντική κίρρωση (Κατηγορία A (n=5) και B (n=1) κατά Childs Pugh) αποκάλυψε μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της από του στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης (2,5-7,5 mg εφάπαξ δόση). Άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είχαν ελαφρώς αυξημένη συστηματική κάθαρση και ταχύτερο χρόνο ημιζωής αποβολής σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς

ηπατική δυσλειτουργία (n=3). Υπήρχαν περισσότεροι καπνιστές μεταξύ των ατόμων με κίρρωση (4/6, 67%) από ό,τι μεταξύ των ατόμων χωρίς ηπατική δυσλειτουργία (0/3, 0%).

Κάπνισμα

Σε μη καπνιστές έναντι των καπνιστών (άνδρες και γυναίκες) η μέση ημιπερίοδος ζωής της αποβολής ήταν παρατεταμένη (38,6 έναντι 30,4 ωρών) και η κάθαρση ήταν μειωμένη (18,6 έναντι 27,7 l/hr).

Η κάθαρση της ολανζαπίνης από το πλάσμα είναι μικρότερη στα ηλικιωμένα έναντι των νεαρών ατόμων, στις γυναίκες έναντι των ανδρών, και στους μη καπνιστές έναντι των καπνιστών. Εντούτοις, το μέγεθος της επίδρασης της ηλικίας, του φύλου ή του καπνίσματος στην κάθαρση και την περίοδο ημιζωής της ολανζαπίνης είναι μικρό σε σύγκριση με τη συνολική μεταβλητότητα μεταξύ των διαφόρων ασθενών.

Σε μία μελέτη σε Καυκάσιους, Ιάπωνες και Κινέζους, δεν υπήρξαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ανάμεσα στους τρεις αυτούς πληθυσμούς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι (ηλικίας 13 έως 17 ετών): Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης είναι παρόμοιες μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων. Στις κλινικές μελέτες, ο μέσος όρος έκθεσης στην ολανζαπίνη ήταν περίπου 27% υψηλότερος στους εφήβους. Οι δημογραφικές διαφορές μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων περιλαμβάνουν το μειωμένο κατά μέσο όρο βάρος σώματος, ενώ λιγότεροι έφηβοι ήταν καπνιστές. Οι παράγοντες αυτοί πιθανά συμβάλλουν στη μεγαλύτερη κατά μέσο όρο έκθεση που παρατηρήθηκε στους εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία (εφάπαξ-δόσης) τοξικότητα

Τα σημεία της από του στόματος τοξικότητας στα τρωκτικά ήταν χαρακτηριστικά των ισχυρών νευροληπτικών ουσιών: υποδραστηριότητα, κώμα, τρόμος, κλονικοί σπασμοί, σιελόρροια και μείωση της αύξησης βάρους. Οι διάμεσες 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 θνησιμότητα. Τα κλινικά σημεία περιλάμβαναν καταστολή, αταξία, τρόμο, αύξηση του καρδιακού ρυθμού, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Σε πιθήκους, εφάπαξ από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν πλήρη κατάπτωση και, σε υψηλότερες δόσεις, μερική απώλεια της συνείδησης.

Τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις

Σε μελέτες διάρκειας μέχρι 3 μήνες σε ποντικούς και μέχρι 1 έτος σε αρουραίους και κύνες, οι κύριες επιδράσεις ήταν καταστολή του ΚΝΣ, αντιχολινεργικές επιδράσεις και περιφερικές αιματολογικές διαταραχές. Αναπτύχθηκε ανοχή στην καταστολή του ΚΝΣ. Οι παράμετροι ανάπτυξης μειώθηκαν με τη χορήγηση υψηλών δόσεων. Οι αναστρέψιμες 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 μαστικού αδένα.

Αιματολογική τοξικότητα: Επιδράσεις στις αιματολογικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν σε όλα τα είδη ζώων, συμπεριλαμβανομένων των δόσοεξαρτώμενων μειώσεων των τιμών των λευκών αιμοσφαιρίων της κυκλοφορίας σε ποντικούς και των μη ειδικών μειώσεων των τιμών λευκών αιμοσφαιρίων της κυκλοφορίας σε αρουραίους. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν στοιχεία κυτταροτοξικότητας στο μυελό των οστών. Αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία ή αναιμία παρατηρήθηκαν σε ορισμένους κύνες που έλαβαν δόσεις 8 ή 10mg/kg/ημέρα (συνολική

έκθεση σε ολανζαπίνη [περιοχή υπό την καμπύλη-AUC] είναι 12 έως 15 φορές μεγαλύτερη αυτής του ανθρώπου που έλαβε δόση 12 mg). Σε κυτταροπενικούς κύνες, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα προγονικά κύτταρα και στα κύτταρα πολλαπλασιασμού του μυελού των οστών.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η ολανζαπίνη δεν είχε τερατογόνες επιδράσεις. Η καταστολή επηρέασε την ικανότητα ζευγαρώματος των αρρένων αρουραίων. Οι οιστρικοί κύκλοι επηρεάστηκαν σε δόσεις 1,1 mg/kg (3 φορές ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης) και οι παράμετροι αναπαραγωγής επηρεάστηκαν σε αρουραίους που έλαβαν δόσεις 3mg/kg (9 φορές ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης). Στους απογόνους αρουραίων που έλαβαν ολανζαπίνη, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις της ανάπτυξης των εμβρύων και παροδικές μειώσεις τα επίπεδα δραστηριότητας.

Μεταλλαξιογένεση

Η ολανζαπίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος σε πλήρες φάσμα τυπικών δοκιμασιών, οι οποίες περιλάμβαναν δοκιμασίες μετάλλαξης σε βακτήρια και *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες σε θηλαστικά.

Καρκινογένεση

Με βάση 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
Άνδρο 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 εξωθείται δια πίεσεως (push-through foil).

Συσκευασία διάτρητης κυψέλης (blister) μονάδας δόσης (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 και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα

Τηλ.: 210-6413160, Fax.: 210-6445375

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lapozan Oro 5mg: 59456/26-7-2016

Lapozan Oro 10 mg: 59457/26-7-2016

Lapozan Oro 15 mg: 59458/26-7-2016

Lapozan Oro 20 mg: 59459/26-7-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

14-09-2009/26-7-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Οκτώβριος 2020

LAPOZAN - οδηγίες από THERAPIA.GR