

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ZALASTA®

- 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Zalasta® 2.5mg διακία, Zalasta® 5mg διακία, Zalasta® 7.5mg διακία, Zalasta® 10mg διακία, Zalasta® 15mg διακία, Zalasta® 20mg διακία
- 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**
Zalasta® 2.5mg διακία: Κάθε διακίο περιέχει 2.5mg ολαναπίνης. Έκδοχα: Κάθε διακίο περιέχει 40.4mg λακτόζης. Zalasta® 5mg διακία: Κάθε διακίο περιέχει 5mg ολαναπίνης. Έκδοχα: Κάθε διακίο περιέχει 80.9mg λακτόζης. Zalasta® 7.5mg διακία: Κάθε διακίο περιέχει 7.5mg ολαναπίνης. Έκδοχα: Κάθε διακίο περιέχει 121.3mg λακτόζης. Zalasta® 10mg διακία: Κάθε διακίο περιέχει 10mg ολαναπίνης. Έκδοχα: Κάθε διακίο περιέχει 161.8mg λακτόζης. Zalasta® 15mg διακία: Κάθε διακίο περιέχει 15mg ολαναπίνης. Έκδοχα: Κάθε διακίο περιέχει 242.7mg λακτόζης. Zalasta® 20mg διακία: Κάθε διακίο περιέχει 20mg ολαναπίνης. Έκδοχα: Κάθε διακίο περιέχει 323.5mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1

- 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Διακία: Το διακίο είναι στρογγυλά ελαφρώς αμφίκυρτα, ελαφρώς κίτρινα διακία με πιθανό μεμονωμένο κίτρινα στίγματα και χαραγμένο τον αριθμό: Zalasta 2.5mg; «2.5», Zalasta® 5mg; «5», Zalasta 7.5mg; «7.5» Zalasta® 10mg; «10», Zalasta 15mg; «15» και Zalasta® 20mg; «20».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: **Ενήλικες:** Η ολαναπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της αχζωφόρησης. Η ολαναπίνη είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη διάρκεια της συνεχόμενης θεραπείας σε ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν αρχικά ανταπόκριση στη θεραπεία. Η ολαναπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία μείτριας έως σοβαρού ματωκού επεισοδίου. Σε ασθενείς στους οποίους το ματωκό επεισόδιο ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με ολαναπίνη, η ολαναπίνη 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 ολαναπίνης είναι 10 mg/ημέρα. **Μακροκα επεισόδια:** 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/ημέρα. Για ασθενείς που λαμβάνουν ολαναπίνη για τη θεραπεία ματωκού επεισοδίου, να συνεχίζεται η θεραπεία για την πρόληψη υποτροπών στην ίδια δοσολογία. Εάν ένα νέο ματωκό, μικτό, ή καταθλιπτικό επεισόδιο εμφανιστεί, η θεραπεία με ολαναπίνη θα πρέπει να συνεχιστεί (με βελτιστοποιημένης της δοσολογίας, εάν χρειασθεί), με συμπληρωματικό αγωγή για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της διάθεσης, όταν ενδείκνυται κλινικά. Κατά την διάρκεια της θεραπείας της αχζωφόρησης, του ματωκού επεισοδίου και της πρόληψης των υποτροπών της διπολικής διαταραχής, η ημερησια 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 όχι μικρότερα των 24 ωρών. Η ολαναπίνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί ανεξάρτητα γευμάτων καθώς η απορρόφηση της δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Σταδιακή μείωση της δόσης συνιστάται, πριν της διακοπής της αγωγής με ολαναπίνη. **Παιδιά και έφηβοι:** Δεν συνιστάται η χορήγηση της ολαναπίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών εξαιτίας της έλλειψης στοιχείων για τη ασφαλεία και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2). Μεγαλύτερες αυξήσεις βάρους, λιπιδίων και μεταβολές των επιπέδων της προλακτίνης, έχουν εμφανιστεί σε μικρή διάρκεια μελέτες σε έφηβους ασθενείς σε σχέση με μελέτες σε ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2). **Ηλικιωμένοι:** Μια μειωμένη αρχική δοσολογία (5 mg/ημερησίως), αν και δεν αποτελεί την συνήθη συνιστώμενη τακτική, μπορεί να χορηγηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς, 65 ετών και άνω, όπου ο κίνδυνος παράρτησης του απαιτούν (βλέπε παράγραφο 4.4). **Νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια:** Μια μικρότερη αρχική δοσολογία (5 mg), πρέπει να χορηγηθεί στους ασθενείς αυτούς. Σε περιπτώσεις μείτριας παθητικής ανεπάρκειας (κίρρωση, καταρροή Α ή Β στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh), η αρχική δοσολογία θα πρέπει να είναι 5mg 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 συνυπαρχούν περισσότεροι από έναν παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν και να επιβαρύνουν το μεταβολισμό (θλή φυλά, ηλικιωμένους ασθενείς, μη-καπνιστές), θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της αρχικής δοσολογίας. Η σταδιακή αύξηση της δόσης, όταν ενδείκνυται, πρέπει να είναι συντηρητική, στους ασθενείς αυτούς. (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2). **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης γλαυκώματος κλειστής γωνίας. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Κατά τη διάρκεια της αντιψυχωσικής αγωγής, η κλινική βελτίωση των ασθενών θα παρατηρηθεί μετά από την πάροδο μερικών ημερών έως και μερικών εβδομάδων. Οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής. **Ψυχική σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς:** Ολαναπίνη δεν αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία ασθενών με ψύχωση και/ή διαταραχές συμπεριφοράς σχετιζόμενες με άνοια και δεν συνιστάται η χρήση της, ειδικά σε αυτή την ομάδα ασθενών λόγω της αυξημένης θνητότητας και του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες (διάρκεια 6-12 εβδομάδων), ηλικιωμένων ασθενών (μέση ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση και/ή διαταραχές συμπεριφοράς σχετιζόμενες με άνοια, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της επίπτωσης θανάτου στους ασθενείς υπό ολαναπίνη υποστηρικτικά με εκείνη για τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo) (3.5% έναντι 1.5% αντιστοίχως). Η μεγαλύτερη επίπτωση θανάτου δεν σχετίζεται με τη δοσολογία της ολαναπίνης (μέση ημερησια δόση 4.4 mg) ή τη διάρκεια της αγωγής. Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να προδιαθέτουν τον πληθυσμό από τους ασθενείς σε αυξημένο θνητότητα περιλαμβάνουν: ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, κακή διατροφή και αρρυθμίες, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία μετά από τη χωρίς εισρόφηση) ή συγχρόνη βενζοδιαζεπίνων. Σε κάθε περίπτωση, η επίπτωση θανάτου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς σε θεραπεία με ολαναπίνη υποστηρικτικά με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Στις ίδιες κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε αγγειακό εγκεφαλικό συμβόητα (CVAE) π.χ., εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισγαμικό επεισόδιο), περιλαμβανομένων εκείνων με μορμία έκβαση. Παρατηρήθηκε μια τριπλάσια αύξηση σε CVAE σε ασθενείς που έλαβαν ολαναπίνη υποστηρικτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (1.3% έναντι 0.4% αντιστοίχως). Όλοι οι ασθενείς σε θεραπεία με ολαναπίνη και εικονικό φάρμακο (placebo) που εμφάνισαν CVAE, είχαν προηγουμένως παράγοντες κινδύνου. Ηλικία > 75 ετών και αγγειακού/μικτού τύπου άνοια διαπιστωμένα ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη CVAE που σχετίζεται με την αγωγή με ολαναπίνη. Η αποτελεσματικότητα της ολαναπίνης δεν έχει διαπιστωθεί στις μελέτες αυτές. **Νόσος του Parkinson:** Η χορήγηση της ολαναπίνης σε ασθενείς με φαρμακο-επαγόμενη (ντοπαμινικό αγανιστή) ψύχωση στο πλαίσιο νόσου Parkinson δεν συνιστάται. Σε κλινικές μελέτες, επιδείνωσαν των παρκινσονικών συμπτωμάτων και των ψευδοθολύσεων αναφέρθηκε πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.8), και η ολαναπίνη δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματική του εικονικού φαρμάκου (placebo) στην θεραπεία των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Στις μελέτες αυτές, οι ασθενείς απαιτείτο αρχικά να είναι υποστηρικόμενοι στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των αντι-Παρκινσονικών φαρμάκων (ντοπαμινικό αγανιστή) και να παραμένουν στην ίδια αντι-Παρκινσονική αγωγή και δοσολογία, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η αρχική δοσολογία της ολαναπίνης ήταν 2.5 mg/ημερησίως και τιτοποιήθηκε σε μέγιστη δοσολογία 15 mg/ημερησίως, ανάλογα με τη κρίση του ερευνητή. **Κακοήθες Σύνδρομο από Νευροληπτικά (NMS):** Το NMS είναι μία δυναμική θανατηφόρα κατάσταση, η οποία σχετίζεται με την αντιψυχωσική αγωγή. Σπάνιες περιπτώσεις χαρακτήρισθες σαν NMS έχουν, επίσης, σχετισθεί με την ολαναπίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του NMS περιλαμβάνουν: υπερπυρεξία, μυϊκή υπερτονία, μεταβολές στο επίπεδο συνείδησης του ασθενούς και σημεία σπασίαιες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα συμπτώματα περιλαμβάνουν πιθανή αύξηση της κρεατινικής φωσφορικής, μωσοφαινίνης (ραβδόμυολυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS ή ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς άλλες επιπροσθετικές κλινικές εκδηλώσεις του NMS, η χορήγηση όλων των αντιψυχωσικών φαρμάκων, περιλαμβανομένης της ολαναπίνης, θα πρέπει να διακόπτεται. **Υπεργλυκαιμία και NMS:** Υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση σακχαρώδη διαβήτη, η οποία παραστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κόμα, έχει αναφερθεί σπάνια, περιλαμβανομένων κωμικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια προπρόαρχα αυξημένη δόση του σάκχαρου έχει αναφερθεί, η οποία ίσως είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται ο κατάλληλος κλινικός έλεγχος, οι ασθενείς σε διαβητικούς ασθενείς καθώς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη, για τον οποίο συνιστάται συχνός γλυκαιμικός έλεγχος. **Λιπιδικές μεταβολές:** Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ολαναπίνη ανεπιθύμητες αλλαγές στα λιπίδια (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. **Αντιχολινεργική δραστηριότητα:** Ενώ η ολαναπίνη εδείξει αντιχολινεργική δραστηριότητα in vitro, η εμπειρία κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών αποκάλυψε χαμηλή επίπτωση αναλόγων συμπτωμάτων. Εντούτοις, επειδή η κλινική εμπειρία με την ολαναπίνη σε ασθενείς με συνυπαρχόντα νοσήματα είναι περιορισμένη, προσοχή συνιστάται όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερτροφία προστάτη, ή παραλτομικό ελεό και ανάλογες καταστάσεις. **Ηπατική λειτουργία:** Παροδική, ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινάσεων, ALT, 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 προπρόαρχα αυξημένη δόση του σάκχαρου ή έχει αναφερθεί, η οποία ίσως είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται ο κατάλληλος κλινικός έλεγχος, οι ασθενείς σε διαβητικούς ασθενείς καθώς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη, για τον οποίο συνιστάται συχνός γλυκαιμικός έλεγχος. **Αιμωτικές μεταβολές:** Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ολαναπίνη ανεπιθύμητες αλλαγές στα λιπίδια (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. **Αντιχολινεργική δραστηριότητα:** Ενώ η ολαναπίνη εδείξει αντιχολινεργική δραστηριότητα in vitro, η εμπειρία κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών αποκάλυψε χαμηλή επίπτωση αναλόγων συμπτωμάτων. Εντούτοις, επειδή η κλινική εμπειρία με την ολαναπίνη σε ασθενείς με συνυπαρχόντα νοσήματα είναι περιορισμένη, προσοχή συνιστάται όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερτροφία προστάτη, ή παραλτομικό ελεό και ανάλογες καταστάσεις. **Ηπατική λειτουργία:** Παροδική, ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινάσεων, ALT, 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 προπρόαρχα αυξημένη δόση του σάκχαρου ή έχει αναφερθεί, η οποία ίσως είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται ο κατάλληλος κλινικός έλεγχος, οι ασθενείς σε διαβητικούς ασθενείς καθώς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη, για τον οποίο συνιστάται συχνός γλυκαιμικός έλεγχος. **Αιμωτικές μεταβολές:** Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ολαναπίνη ανεπιθύμητες αλλαγές στα λιπίδια (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. **Αντιχολινεργική δραστηριότητα:** Ενώ η ολαναπίνη εδείξει αντιχολινεργική δραστηριότητα in vitro, η εμπειρία κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών αποκάλυψε χαμηλή επίπτωση αναλόγων συμπτωμάτων. Εντούτοις, επειδή η κλινική εμπειρία με την ολαναπίνη σε ασθενείς με συνυπαρχόντα νοσήματα είναι περιορισμένη, προσοχή συνιστάται όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερτροφία προστάτη, ή παραλτομικό ελεό και ανάλογες καταστάσεις. **Ηπατική λειτουργία:** Παροδική, ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινάσεων (ALT, AST), ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4). **Διακοπή της θεραπείας:** Οξεία συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋνία, τρόμος, άγχος, ναυτία, ή έμετος έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια (<0.01%) όταν η ολαναπίνη διακόπτεται αιφνίδια. **QT διάστημα:** Σε κλινικές μελέτες, κλινικά σημαντικές παραστάσεις στα διαστήματα του διορθωμένου QT (QTc) (διάρθρωση του διαστήματος QT κατά Fridericia [QTcF] ≥ 500 milliseconds [msec]) αποτεθείστη μετά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με αρχική εκτίμηση QTcF < 500 msec) ήταν ασυμπτές (0.1% έως 1%) σε ασθενείς που έλαβαν ολαναπίνη, χωρίς σημαντικές διαφορές στα σχετιζόμενα καρδιακά συμβόητα υποστηρικτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo). Εντούτοις, όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, προσοχή απαιτείται όταν η ολαναπίνη συγχρηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενείς συνδρομές παρατεταμένου QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαμία. **Θρομβοεμβολικά επεισόδια:** Χρονική συσχέτιση της αγωγής με ολαναπίνη και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE) έχει πολύ σπάνια (<0.01%) αναφερθεί. Δεν έχει θεμελιωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της αγωγής με ολαναπίνη. Εντούτοις, όλοι οι ασθενείς με αχζωφόρηση, συχνά εμφανίζουν επιπλοκές παράγοντες κινδύνου για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης VTE, όπως η ακινητοποίηση των ασθενών, θα πρέπει να ανιχνεύονται και να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα. **Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ:** Με δεδομένη την κυρία δράση της ολαναπίνης στο ΚΝΣ, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη συγχρηγότηση της με άλλα φάρμακα που δρουν επίσης στο ΚΝΣ καθώς και με το αλκοόλ. Επειδή η ολαναπίνη εμφανίζει in vitro ανταγωνιστική δράση, ενδέχεται να ανταγωνισθεί τα αποτελέσματα των άμεσων και έμμεσων αγανιστών της ντοπαμίνης. **Επιληπτικές κρίσεις:** Η ολαναπίνη 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 ολαναπίνη. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών, ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί. **Όψιμη δοκίμωση:** Σε συγγενικές μελέτες, επίσης, η μικρότερη διάρκεια, η ολαναπίνη σχετίζεται με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση φαρμακοεπαγόμενης δοκίμωσης. Εν τούτοις, ο κίνδυνος για όψιμη δοκίμωση αυξάνεται με την μακροχρόνια έκθεση και έτσι, όταν σημεία ή συμπτώματα όψιμης δοκίμωσης εμφανισθούν, σε ασθενείς υπό αγωγή με ολαναπίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας ή διακοπής της χορήγησης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί προσωρινά να επιδεινωθούν ή ακόμη και να εμφανισθούν μετά από τη διακοπή της θεραπείας. **Ορθοστατική υπόταση:** Ορθοστατική υπόταση σπάνια παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν ολαναπίνη κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται η αρτηριακή πίεση να μετράται περιοδικά σε ασθενείς άνω των 65 ετών. **Χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών:** Δεν συνιστάται η χορήγηση της ολαναπίνης σε παιδιά και εφήβους. Μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών παρουσίασαν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν απόλυτα βάρους, μεταβολές στις μεταβολικές παραμέτρους και αύξηση στην επίθεση προλακτίνης. Μακροκή διάρκεια αποτελέσματα σχετικά με αυτά τα επεισόδια σε ασθενείς έχουν μελετηθεί και παραμένουν άγνωστα (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). **Λακτόζη:** Τα διακία Zalasta® περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με τα σπάνια κληρονομικά προβλήματα της δυσανεξίας στη γαλακτόζη, την ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή τη δυσασορόφηση της γαλακτόζης-γαλακτόζη, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **Δυναμικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολαναπίνη:** Επειδή η ολαναπίνη μεταβολίζεται μέσω του CYP2A2, οι φαρμακευτικές ουσίες που προκαλούν ειδική επαγωγή ή αναστολή αυτού του ισοενζύμου, ενδέχεται να επηρεάσουν τις φαρμακοκινετικές ιδιότητες της ολαναπίνης. **Επαγωγή του CYP2A2:** Ο μεταβολισμός της ολαναπίνης μπορεί να ενισχυθεί από το κάπνισμα ή από την συγχρηγότητα καρβαμαζεπίνης με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί ελάττωση των συγκεντρώσεων της ολαναπίνης. Μικρή έως μέτρια, μόνο, αύξηση της κάθαρσης της ολαναπίνης έχει αναφερθεί. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών αναμένεται να είναι περιορισμένη αλλά συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των ασθενών και μια αύξηση της δόσης της ολαναπίνης μπορεί να γίνει εάν είναι απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.2). **Αναστολή του CYP2A2:** Η κλοβουδαμίνη, ένας ειδικός αναστολέας του CYP2A2, έχει δοκιμαστεί αναστέλλει σημαντικά τον μεταβολισμό της ολαναπίνης. Η μέση αύξηση της Cmax της ολαναπίνης, μετά τη χορήγηση της κλοβουδαμίνης, ήταν 54% σε γυναίκες μη-καπνίζουσες και 77% σε άνδρες καπνιστές. Η μέση αύξηση της AUC της ολαναπίνης ήταν 52% και 108%, αντιστοίχα. Η χορήγηση μικρότερης δοσολογίας έναρξης της ολαναπίνης, θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κλοβουδαμίνη ή άλλο γνωστό αναστολέα του CYP2A2, όπως η οπριφλοξασίνη. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας με ένα από τους αναστολέα του CYP2A2, το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας της ολαναπίνης θα πρέπει να εξετάζεται. **Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας:** Ο ενεργός άνθρακας μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα της από το στόματος χορηγούμενης ολαναπίνης, σε ποσοστό 50 ως 60 % και γι'αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη χορήγηση της ολαναπίνης. Φλουοειτίνη (έναν αναστολέα του CYP2D6), μεμονωμένες δόσεις αντιόξιων (aluminium, magnesium) ή αμπετιδίνης, δεν έχουν αναφερθεί να επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινετικές ιδιότητες της ολαναπίνης. **Δυναμικές επιδράσεις της ολαναπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Η ολαναπίνη ενδέχεται να ανταγωνισθεί τις επιδράσεις των άμεσων ή έμμεσων αγανιστών της ντοπαμίνης. Η ολαναπίνη δεν προκαλεί αναστολή των κριτέρων ισοενζύμων του 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 (μεταβολιζόμενων κύρια μέσω CYP2D6), της βαρφαρίνης (CYP2C9), της θεοφυλλίνης (CYP1A2) ή της διαζεπάμης (CYP3A4 και CYP2C19). Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις, κατά τη συγχρηγότητα της ολαναπίνης με λίθο ή βιτερίνη. Κατά την παρακολούθηση των επιπέδων βαλπροϊκού στο πλάσμα δεν παρουσιάστηκε ανάγκη προσαρμογής της δόσης του βαλπροϊκού, μετά την έναρξη της συγχρηγότητας της ολαναπίνης. **Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ:** Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ ή λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Δεν συνιστάται η συγχρηγότητα ολαναπίνης με αντι-Παρκινσονικά φάρμακα σε ασθενείς με νόσο Parkinson και άνοια (βλέπε παράγραφο 4.4). **QTc διάστημα:** Απαιτείται προσοχή όταν η ολαναπίνη συγχρηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα (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 συμβουλευτούν ώστε να ενημερωθούν τον ιατρό τους, σε περίπτωση που μείνουν ή προτινεται να μείνουν εγκύοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολαναπίνη. Επειδή η εμπειρία στον άνθρωπο είναι περιορισμένη, η ολαναπίνη θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνο έναντι του αναμενόμενου όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Αδύνατες αναφορές έχουν πολύ σπάνια ληφθεί σχετικά με τρέμο, υπερτονία, λιθόβολο και υπηλία σε νεογνά μητέρων οι οποίες είχαν λάβει ολαναπίνη κατά τη διάρκεια του τρίτου τμήνου της κύησης. Γαλουχία: Σε μια μελέτη με υγιείς θηλάζουσες γυναίκες, παρατηρήθηκε απέκκριση της ολαναπίνης στο μητρικό γάλα. Η μέση δόση του νεογνού (mg/kg), η οποία σχετίζεται με τη χορήγηση ολαναπίνης ότι δεν συνιστάται να θηλάζουν, εάν λαμβάνουν ολαναπίνη. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή η ολαναπίνη μπορεί να προκαλέσει υπηλία και ζάλη, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τους πιθανούς κινδύνους κατά το χειρισμό μηχανημάτων, περιλαμβανομένων των οχημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Ενήλικες:** Οι πιο συχνά αναφερόμενες (παρατηρήθηκαν σε $\geq 1\%$ των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονται με τη χορήγηση ολαναπίνης κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, ήταν υπηλία, αύξηση βάρους, μωσοφαινία, αυξημένα επίπεδα γαλακτοπίνης, αυξημένα επίπεδα γαλακτοπίνης, αυξημένα επίπεδα γαλακτοπίνης, αυξημένα επίπεδα τριλυκεριδίων^{2,5}, Γλυκοζουρία, Αύξηση της όρεξης

Πολύ Συχνές	Συχνές	Μη Συχνές	Άγνωστες
Διαταραχές του αμωποσπαικού και του λεμφικού συστήματος	Ψωμοσφιλία	Λευκοπενία, Ουδετεροπενία	Θρομβοκυτοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξημένη βάρους ¹ Αυξημένα επίπεδα γαλακτοπίνης ^{2,3} Αυξημένα επίπεδα γαλακτοπίνης ² Αυξημένα επίπεδα τριλυκεριδίων ^{2,5} Γλυκοζουρία, Αύξηση της όρεξης	Ζάλη, Ακαθυσία ⁴ , Παρκινσονισμός ⁴ , Δυσκηνία ⁴	Επιληπτικές κρίσεις στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις είναι διαπιστωθεί. Κακοήθες Σύνδρομο από Νευροληπτικά (NMS) (βλέπε παράγραφο 4.4), Δυστονία (περιλαμβανομένης της περιστροφής των οφθαλμών βολών), Βροχίτιδα, Συμπτώματα Διακοπής
Καρδιακές διαταραχές		Βροχίτιδα παράταση του διορθωμένου διαστήματος QTc (βλέπε παράγραφο 4.4)	Κολπική ταχυκαρδία/μαρμαρυγή, ανιόντος θανάτου (βλέπε παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση		Θρομβοεμβολικά επεισόδια (περιλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της θρομβώσης των εν των βάσει φλεβών).
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων δυσκοιλιότητα και έθροστομα.		Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινάσεων (ALT, AST), ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)		Ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξιδρώμα	Αντιδραση από φωτοευαισθησία, Αιμαξία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Δυσκοιλία στην ούρηση

Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
			Πριασμός
Γενικές διαταραχές και καταπονήσεις της οδού χορήγησης			
	Εξασθένιση, Κόπωση, Οίδημα		
Εργαστηριακές δοκιμασίες			
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος ⁴		Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης, Αυξημένη ολική χοληστερίνη	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

- Κλινικά σημαντική αύξηση βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις κατηγορίες σε αρχική εκτίμηση Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Πολύ συχνή ήταν η αύξηση βάρους $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος και συχνή η αύξηση βάρους $\geq 15\%$ από το αρχικό βάρος σώματος. Πολύ συχνή ήταν η αύξηση βάρους $\geq 25\%$ από το αρχικό βάρος σώματος σε ασθενείς με μακροχρόνια έκθεση.
- Οι μέγες αυξήσεις στις τιμές νηστειακής των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις λιπιδιακής απορρύθμισης στην αρχική εκτίμηση.
- Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστειακής στην αρχική εκτίμηση (< 5.17 mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 6.2 mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης νηστειακής από οριακά κατά την αρχική εκτίμηση ($\geq 5.17 - < 6.2$ mmol/l) σε υψηλά (≥ 6.2 mmol/l).
- Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστειακής στην αρχική εκτίμηση (< 5.56 mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 7 mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές από οριακά επίπεδα νηστειακής ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) στην έναρξη των κλινικών μελετών σε υψηλά (≥ 7 mmol/l).
- Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστειακής στην αρχική εκτίμηση (< 1.69 mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 2.26 mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστειακής από οριακά κατά την έναρξη των μελετών (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) σε υψηλά (≥ 2.26 mmol/l).
- Σε κλινικές μελέτες, η επίπτωση παρκινσονισμού και δυστονίας σε ασθενείς υπό ολαναπίνη ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την αντίστοιχη του εικονικού φαρμάκου (placebo). Οι λαμβάνοντες ολαναπίνη ασθενείς είχαν μια χαμηλότερη επίπτωση παρκινσονισμού, ακαθαρσίας και δυστονίας συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν τιλοπαισοεινές δόσεις αλοπεριδόλης. Λόγω έλλειψης λεπτομερούς πληροφορησής για το προπύλαρχον ατομικό ιστορικό οξείων και φάσμων εξω-πυραμιδικών κινητικών διαταραχών, δεν είναι δυνατόν επί του παρόντος να αποδειχθεί ότι η ολαναπίνη προκαλεί πιο σπάνια σήμη δυσκινησία και/ή άλλες φάσμες εξωπυραμιδικού τύπου συνδρομής.
- Όξια συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋνία, τρόμος, άγχος, ναυτία, ή έμετος έχουν αναφερθεί, όταν η ολαναπίνη διακόπτεται αφαιφάδια.
- Σπάνιες ήταν οι σχετιζόμενες κλινικές εκδηλώσεις (π.χ. νευρομαστία, γαλακτορία και δύσκαση των μαστών). Στους περισσότερους ασθενείς, τα επίπεδα επανήλθαν στα φυσιολογικά όρια χωρίς διακοπή της θεραπείας.

Μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδων): Η αναλογία των ασθενών που είχαν σοβαρές και κλινικά σημαντικές αλλαγές όσον αφορά την αύξηση βάρους, τη γλυκόζη, την ολική LDL/HDL χοληστερόλη ή τη τριγλυκερίδια, αυξήθηκε με τη πάροδο του χρόνου. Σε ενήλικους ασθενείς που συμπεριλήφθησαν 9-12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός αύξησης της μέσης τιμής της γλυκόζης του αίματος επιβραδύνθηκε μετά από περίπου 4-6 μήνες. **Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς:** Σε κλινικές μελέτες με ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπεία με ολαναπίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση θανάτου και από εγκαρσάκια αγγεία ανεπιθύμητες ενέργειες (CVAE), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση ολαναπίνης, σε αυτή τη κατηγορία ασθενών, ήταν οι διαταραχές βόθρας και οι πτώσεις. Πνευμονία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, λήθαργος, ερυθμία, οπτικές ψευδαισθήσεις και κράτεια ούρων παρατηρήθηκαν συχνά. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με φάρμακο-επαγόμενη (νοσημιακή) ψύχωση στο πλαίσιο νόσου Parkinson, επιδεινώθηκαν των παρκινσονικών συμπτωμάτων και των ψευδαισθήσεων αναφερόμενες πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo). Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με διπολική μανία, η χορήγηση βαλπροϊκού με ολαναπίνη, είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ουδετεροφιλίας σε ποσοστό 4,1%. Τα υψηλά επίπεδα πλάσματος του βαλπροϊκού ενδέχεται να είναι ο αιτιολογικός παράγοντας. Η συγχρόνηση της ολαναπίνης με λιθίο ή βαλπροϊκό είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά (> 10%) τρόμου, εφροστώσις, αυξημένης όρεξης και αύξησης βάρους. Διαταραχή του λόγου, επίσης, αναφέρθηκε συχνά. Κατά τη διάρκεια της συγχρόνησης της ολαναπίνης με λιθίο ή βαλπροϊκό νάτριο/βαλπροϊκό οξύ, μία αύξηση $\geq 7\%$ του βάρους σώματος από την αρχική εκτίμηση, παρατηρήθηκε στο 17,4% των ασθενών, κατά τη διάρκεια της αγωγής οξείας φάσεως (έως 6 εβδομάδων). Η μακροχρόνια θεραπεία με ολαναπίνη (έως και 12 μήνες) για την πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με διπολική διαταραχή έχει συσχετισθεί με αύξηση $\geq 1\%$ από το αρχικό βάρος σώματος, στο 39,9% των ασθενών. **Παιδιά και εφήβοι:** Δεν συνιστάται η χορήγηση της ολαναπίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Παρόλο που δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σχεδιασμένες για να συγκρίνουν τους εφήβους με τους ενήλικες, τα δεδομένα από μελέτες σε εφήβους συγκρίθηκαν με τα δεδομένα από τις μελέτες σε ενήλικες. Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) συγκριτικά με ενήλικους ασθενείς ή μόνο τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμων κλινικών δοκιμών με εφήβους ασθενείς. Κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ($\geq 7\%$) παρατηρήθηκε πιο συχνά στην ομάδα των εφήβων ασθενών σε σύγκριση με τους ενήλικες με συγκριτικό έκθεση στο φάρμακο. Το ποσοστό αύξησης βάρους και η αναλογία των εφήβων ασθενών που παρουσιάσαν κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ήταν μεγαλύτερα σε αυτούς υπό μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες) από ότι υπό τη βραχεία διάρκειας έκθεση. Μέσα σε κάθε ομάδα συγγότητων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Αυξημένα βάρους ⁴ , αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ¹⁰ , αύξηση της όρεξης. Συχνές: Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ¹²
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές: Καταστολή (περιλαμβάνει: υπερθλαστικό ύπνο, λήθαργο, υπνηλία).
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Συχνές: Ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Πολύ συχνές: Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ALT/AST; βλέπε παράγραφο 4.4).
Εργαστηριακές δοκιμασίες Πολύ συχνές: Μειωμένη ολική χοληστερίνη, αυξημένη GGT, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος ¹² .

- Πολύ συχνή ήταν η αύξηση βάρους $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος και συχνή η αύξηση βάρους $\geq 15\%$ από το αρχικό βάρος σώματος. Με τη μακροχρόνια έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες), τουλάχιστον οι δύο εφήβους ασθενείς είχαν αύξηση βάρους $\geq 15\%$ και περίπου το ένα τρίτο αυτών είχε αύξηση $\geq 25\%$ από το αρχικό βάρος σώματος. Μεταξύ των εφήβων ασθενών, ο μέσος όρος αύξησης βάρους ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς που ήταν υπερθλαστικοί ή παχισσοί κατά την αρχή της θεραπείας.
- Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστειακής στην αρχική εκτίμηση (< 1.016 mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 1.467 mmol/l) και μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστειακής από οριακά κατά την έναρξη των μελετών (≥ 1.016 mmol/l - < 1.467 mmol/l) σε υψηλά (≥ 1.467 mmol/l).
- Παρατηρήθηκαν συχνές μεταβολές στις τιμές νηστειακής της ολικής χοληστερόλης από φυσιολογικά επίπεδα στην αρχική εκτίμηση (< 4.39 mmol/l) σε υψηλά (≥ 5.17 mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στις τιμές νηστειακής της ολικής χοληστερόλης από οριακά επίπεδα κατά την έναρξη των μελετών (≥ 4.39 mmol/l - < 5.17 mmol/l) σε υψηλά (≥ 5.17 mmol/l).
- Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος παρατηρήθηκαν σε 47,4% των εφήβων ασθενών.

4.9 Υπερδοσολογία: Σημεία και συμπτώματα: Πολύ συχνά συμπτώματα κατά την υπερδοσολογία (συχνότητα εμφάνισης $> 10\%$) περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, ανησυχία/επιθετικότητα, διαταραχή, πικρία εξωπυραμιδικά συμπτώματα και μεμονωμένο επίπεδο συνείδησης, το οποίο κυμαίνεται από απλή καταστολή έως κόμα. Άλλα ιατρικά συμπτώματα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν παραλήθια, επιληπτικές κρίσεις, κόμα, πιθανό κακήφες σύνδρομο από νευροληπτική, ανανευσιακή καταστολή, εισροή, υπέρταση ή υπόταση, καρδιακή αρρυθμία ($< 2\%$ των περιπτώσεων υπερδοσολογίας) και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Μοιραίες εκρήξεις έχουν αναφερθεί με οξείες υπερδοσολογίες δύο χαμηλές όσο τα 450 mg, αλλά και επιβίωση έχει επίσης αναφερθεί μετά από οξεία υπερδοσολογία 1.500mg. **Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας:** Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την ολαναπίνη. Πρόκληση έμετου δεν προτείνεται. Η χρήση των καθιερωμένων διαδικασιών αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας (π.χ. πλήση στομάχου, χορήγηση ενεργού άνθρακα) μπορεί να εφαρμοσθεί. Η ταχύτερη χορήγηση ενεργού άνθρακα εδείξει ότι μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ολαναπίνης σε ποσοστό 50 ή 60%. Η συμπτωατική αντιμετώπιση και ο έλεγχος των λειτουργιών των ζωτικών οργάνων μπορούν να εφαρμοστούν ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, περιλαμβανομένης της αντιμετώπισης της υπότασης, της κυκλοφορικής κατάρσεως και της υποπίεξης των αναπνευστικών λειτουργιών. Μη χρησιμοποιείται επινεφρίνη, ντοπαμίνη ή άλλες συμπαθημιμωτικές ουσίες με β-αγωνιστική δραστηριότητα, επειδή η βήτα διεγερση ενδέχεται να επιδεινώσει την υπόταση. Η παρακολούθηση του καρδιαγγειακού είναι απαραίτητη για τον έλεγχο πιθανών αρρυθμιών. Στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση είναι απαραίτητη μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει πλήρως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: *αντιψυχωτικά: διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θιαζεπίνες, ATC κωδικός:* N05AH03. Η ολαναπίνη είναι ένας αντιψυχωτικός, αντιαμνοκικός και σταθεροποιητής της διδραστικής παράγοντας, ο οποίος εκδηλώνει ένα ευρύ φαρμακολογικό προφίλ επιδρώνοντας σε ένα αριθμό συστημάτων υποδοχής. Στις προκλινικές μελέτες, η ολαναπίνη εδείξει χημική συγγένεια (Ki < 100 nM) για μια σειρά υποδοχών όπως οι υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT2A/2C, 5 HT3, 5 HT6, οι υποδοχείς της ντοπαμίνης D1, D2, D3, D4, D5, οι γαλβανικοί μωσαϊκοειδείς υποδοχείς m1-m5, οι αδρενεργικοί υποδοχείς α1 και οι υποδοχείς της ισταμίνης H1. Οι μελέτες συμπεριφοράς σε πειραματόζωα με την ολαναπίνη εδείξαν 5HT, ντοπαμίνη και χολινεργικό ανταγωνισμό, συμβάτο με το προφίλ σύνδεσης υποδοχών του φαρμάκου. Η ολαναπίνη εμφάνισε μεγαλύτερη in vitro συγγένεια για

τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5HT2 παρά για τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2 και μεγαλύτερη 5HT2 παρά D2 δραστηριότητα σε in vivo μοντέλα. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες εδείξαν ότι η ολαναπίνη εκλεκτικά μειώνει το ρυθμό πυροδότησης των μεσοεπιαιμικών (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ έχει μικρή επίδραση στη μελανοραβωθώδη οδό (A9) η οποία εμπλεκείται στην χωροχρησιμότητα. Η ολαναπίνη μειώνει μια εξαρτημένη αντίδραση απόσωσης, δοκιμασία ενδοεκτική ανψυχωτικής δραστηριότητας, σε δόσεις συγκριτικά από αυτές που προκαλούν καταλήψια, μια δράση ενδοεκτική κινητικού τύπου παρενεργιών. Αντίθετα προς μερικά άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα, η ολαναπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μια "αγγολυτική" δοκιμασία. Σε μελέτη Τυμογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) μιας εφ'άπαξ δόσης (10 mg) σε υγιείς εθελοντές, η ολαναπίνη εμφάνισε μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης με τους 5-HT2A υποδοχείς από ότι με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2. Επιπλέον, μελέτη σχιζοφρενικών ασθενών με χρήση SPECT αποκάλυψε ότι οι ανταποκρινόμενοι στην ολαναπίνη ασθενείς είχαν μικρότερη D2 σύνδεση στο ραβδωτό σώμα παρά οι ανταποκρινόμενοι σε μερικά άλλα αντιψυχωτικά – και ρισπεριδόνη – ασθενείς και συγκριτικά 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 εμφάνισαν θετικούς και αρνητικούς τύπου συμπτώματα, η ολαναπίνη συνδέθηκε από στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στα αρνητικά όπως επίσης και στα θετικά συμπτώματα. Σε μια πολυκεντρική, διπλή-τυφή, συγκριτική μελέτη σχιζοφρενίας, σχιζοϋσαιθυμίας και συναφών διαταραχών, η οποία περιελάμβανε 1.481 ασθενείς με ποικίλο βαθμό συνόδου καταθλιπτικά συμπτώματα (μέση βαθμολογία κατά την εισαγωγή στην μελέτη 16,6 στην Κλίμακα Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), μία προοπτική δευτερογενούς ανάλυση της μεταβολής της συναισθηματικής βαθμολογίας από την αρχική εκτίμηση ως το καταληκτικό σημείο εδείξε στατιστικά σημαντική επίδραση (p=0,001) στις ασθενείς που έλαβαν ολαναπίνη (-6,0) συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν αλοπεριδόλη (-3,1). Οι ασθενείς με μοναδική ή μερικά επεισόδια διπολικής διαταραχής, η ολαναπίνη απεδείχθη ότι έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) και του βαλπροϊκού νατρίου (divalproex) στην ελάττωση των μανιακών συμπτωμάτων εντός 3 εβδομάδων. Επίσης, η ολαναπίνη εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα με την αλοπεριδόλη όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων της μανίας και της κατάθλιψης, σε 6 και 12 εβδομάδες. Σε μία μελέτη συγχρόνησης όπου οι ασθενείς έλαβαν λιθίο ή βαλπροϊκό για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, η προσθήκη 10 mg ολαναπίνης (συγχρόνηση με λιθίο ή βαλπροϊκό) είχε σαν αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων, στο διάστημα των 6 εβδομάδων, συγκριτικά με την μονοθεραπεία με βαλπροϊκό ή λιθίο. Σε μία μελέτη 12-μήνης διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μοναδικά επεισόδια, οι οποίοι εδείξαν ύφεση με ολαναπίνη και κατόπι καταμετρήθηκαν τυχαιοποιημένα σε ολαναπίνη ή εικονικό φάρμακο (placebo), η ολαναπίνη επέδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo), στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης, που αφορούσε την υποτροπή της διπολικής διαταραχής. Η ολαναπίνη επίσης εμφάνισε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) στην πρόληψη υποτροπής είτε προς μανία είτε προς κατάθλιψη. Σε μία μελέτη 12-μήνης διάρκειας πρόληψης των υποτροπών, σε ασθενείς με μοναδικά επεισόδια, οι οποίοι επέτυχαν ύφεση με συγχρόνηση ολαναπίνης και λιθίου και στα συνέχισαν καταμετρήθηκαν τυχαιοποιημένα σε ολαναπίνη ή λιθίο, η ολαναπίνη ήταν στατιστικά ισοδύναμη με το λιθίο στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης, όσον αφορά την υποτροπή της διπολικής διαταραχής (ολαναπίνη 30,0%, λιθίο 38,3%, p=0,055). Σε μία 18-μήνη μελέτη συγχρόνησης, σε ασθενείς με μοναδική ή μικτό επεισόδιο, οι οποίοι σταθεροποιήθηκαν με ολαναπίνη και ένα σταθεροποιητή της διδραστικής (λιθίο ή βαλπροϊκό), η μακροχρόνια συγχρόνηση ολαναπίνης με λιθίο ή βαλπροϊκό δεν ήταν στατιστικά σημαντικά υπερέχουσα της μονοθεραπείας με λιθίο ή βαλπροϊκό, όσον αφορά την καθύστερηση της εμφάνισης υποτροπής της διπολικής διαταραχής, σύμφωνα με τα κριτήρια (διαγνωστικά) του συνδρόμου. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η εμπειρία σε εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) είναι περιορισμένη σε μικρές διάρκειες δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη σχιζοφρένεια (6 εβδομάδες) και για τη μανία που σχετίζεται με διπολική διαταραχή τύπου I (3 εβδομάδες) και περιελάμβανε λιγότερους από 200 εφήβους. Η ολαναπίνη χορηγήθηκε με ευεκτικό δολολογικό σχήμα με δόση έναρξης 2,5 που κυμαίνεται έως και 20 mg/ημέρηως. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με ολαναπίνη, οι εφήβοι παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους σε σύγκριση με τους ενήλικες. Η οξεία στις τιμές νηστειακής της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της προλακτίνης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερη στους εφήβους συγκριτικά με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας ένα περιορισμένα είναι τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η ολαναπίνη απορροφάται καλά μετά την χορήγηση από του στόματος και τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 5 ή 8 ωρών. Η απορρόφηση της δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορήγησης σε σχέση με αυτήν της ενδοφλέβιας χορήγησης δεν έχει προσδιοριστεί. Η ολαναπίνη μεταβάλλεται στο ήπαρ μέσω οδών αζεύξης και οξειδώσεως. Ο κύριος μεταβολίτης στο αίμα είναι το 10-N-γλυκουρονίδιο, το οποίο δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φράγμα. Τα κυκλοφεράτα P450-CYP1A2 και P450-CYP2D6 είναι υπεύθυνα, για τον σχηματισμό των N-δεσμευόλι και 2-υδροξυμετά-μεταβολίτων, οι οποίοι και οι δυο εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη in vitro φαρμακολογική δραστηριότητα σε σχέση με την ολαναπίνη σε μελέτες σε πειραματόζωα. Η κύρια φαρμακολογική δράση οφείλεται στη μητροή ολαναπίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολαναπίνης, η μέση τελική ημιπερίοδος αποβολής της ολαναπίνης σε υγιή άτομα ποικίλει 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 ολαναπίνης 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 εμφανίζονται εντός των ορίων διακρίσεων που παρατηρούνται σε μη ηλικιωμένα άτομα. Σε 44 σχιζοφρενικούς ασθενείς ηλικίας > 65 ετών, οι οποίοι έλαβαν δόσεις ολαναπίνης μεταξύ 5 και 20 mg/ημέρηως, δεν παρατηρήθηκε κάποιο ιδιαίτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε γυναίκες συγκριτικά με άνδρες, η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ολαναπίνης ήταν κάπως μεγαλύτερη διάρκειας (36,7 έναντι 32,3 ώρες) και η κάθαρση ήταν μικρότερη (18,9 έναντι 27,3 l/hr). Ωστόσο, η ολαναπίνη (5-20 mg) εδείξε ένα συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας στις γυναίκες (n=467) με αυτό των ανδρών (n=869) ασθενών. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min) συγκριτικά με υγιή άτομα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση ημιπερίοδο αποβολής (37,7 έναντι 32,4 ώρες) ή στην κάθαρση (21,2 έναντι 25,0 l/hr). Μία μελέτη ισοδύναμης μάζας εδείξε ότι ποσοστό περίπου 57 % της ραδιοσημασμένης ολαναπίνης ανιχνεύθηκε στα ούρα, κυρίως με τη μορφή των μεταβολιτών. Σε καπνιστές με ελαφρά ηπατική δυσλειτουργία, η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ολαναπίνης (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 ολαναπίνης παρατάθηκε (38,6 έναντι 30,4 ώρες) και η κάθαρση ελαττώθηκε (18,6 έναντι 27,7 l/hr). Η κάθαρση της ολαναπίνης 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 καπνιστούς στην κάθαρση και την περίοδο ημικής της ολαναπίνης είναι μικρή σε σύγκριση με τη συνολική διακίνηση μεταξύ των ατόμων. Από τα δεδομένα μιας μελέτης με Καυκάσιους, Ιάπωνες και Κινέζους, δεν προέκυψαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ανάμεσα στους τρεις αυτούς πληθυσμούς. Το ποσοστό σύνδεσης της ολαναπίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 93% με εύρος συγκέντρωσης 7 έως 1.000 ng/ml περίπου. Η ολαναπίνη συνδέεται κυρίως με την λευκοαλβίνη και την α1-οξυνη-γλυκοπρωτεΐνη. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Εφήβοι (ηλικίας 13 έως 17 ετών): Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολαναπίνης είναι παρόμοιες μεταξύ των εφήβων και των ενήλικων. Στις κλινικές μελέτες, ο μέσος όρος έκθεσης στην ολαναπίνη ήταν περίπου 27% υψηλότερος στους εφήβους. Οι δημογραφικές διαφορές μεταξύ των εφήβων και των ενήλικων περιλαμβάνουν το μειωμένο κατά μέσο όρο βάρος σώματος, ενώ λιγότεροι εφήβοι ήταν καπνιστές. Οι παράγοντες αυτοί πιθανά συμβάλουν στη μεγαλύτερη κατά μέσο όρο έκθεση που παρατηρήθηκε στους εφήβους. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Οξεία (εφ'άπαξ-δόση) τοξικότητα: Τα σημεία της από του στόματος τοξικότητας σε ρωτικά πηνα χαρακτηριστικά των ισχυρών νευροληπτικών ουσιών: μειώση της δραστηριότητας, κόμα, μικρές τροπικές, κλονικό σπασμό, σιελόρροια και μείωση του σωματικού βάρους. Οι μέσες θανατηφόρες δόσεις ήταν περίπου 210 mg/kg (σε ποντίκια) και 175 mg/kg (σε αρουραίους). Μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg έγιναν ανεκτές σε σκύλους χωρίς την εμφάνιση θανάτων. Τα κλινικά σημεία περιελάμβαναν καταστολή, απάθεια, μικρό τρόμο, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, εργασία αναπνοής, μύση και ανορεξία. Σε πειθήνους, μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν πλήρη εξάντληση όνου, σε υψηλότερες δόσεις, μερική απώλεια της συνείδησης. **Τοξικότητα μετά από επανειλημμένες δόσεις:** Σε μελέτες διάρκειας μέχρι 3 μηνών σε ποντίκια και μέχρι 1 έτους σε αρουραίους και σκύλους, τα κύρια συμπτώματα ήταν καταστολή του ΚΝΣ, αντιχολινεργικές δράσεις και περιφερικές αματολογικές 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, περιελάμβαναν μείωση του βάρους των οσθόνων και της μήτρας και μορφολογικές μεταβολές του κολλοειδούς επιθήλιου και του μαζικού οδένου. **Αμυλοειδής τοξικότητα:** Μεταβολές των αμυλοειδών παραμετρών βρέθηκαν σε όλα τα είδη πειραματόζωων, συμπεριλαμβανομένων των δοσο-εξαρτημένων μειώσεων των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων σε ποντίκια και των μη-ειδικών μειώσεων των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων σε αρουραίους. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν ενδείξεις κυτταροτοξικότητας στο μυελό των οστών. Αναστροφή μη ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία ή αναιμία παρατηρήθηκαν σε λίγους σκύλους που έλαβαν δόσεις 8 ή 10 mg/kg/ημέρηως (η συνολική έκθεση στην ολαναπίνη (AUC) ήταν 12ηλοία αυτής της οδού του ανθρώπου που λαμβάνει δόση 12 mg). Σε κυτταροειδικούς σκύλους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα πρόδρομα κύτταρα και στα πολυπλασματοκύτταρα κύτταρα του μυελού των οστών. **Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:** Η ολαναπίνη δεν έχει τερατογόνο δράση. Η καταστολή εμπράσως την ικανότητα ζευγαρώματος των αρρένων αρουραίων. Οι οιστρικοί κύκλοι εμπραδύθηκαν σε δόσεις 1-1 mg/kg (3 φορές ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης) και οι παράμετροι αναπαραγωγής εμπραδύθηκαν σε αρουραίους που έλαβαν δόσεις 3 mg/kg (9 φορές ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης). Στους απογόνους αρουραίων που έλαβαν ολαναπίνη, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις της ανάπτυξης των εμβρύων και παροδικές μειώσεις της δραστηριότητας τους. **Μεταλλογονέση:** Η ολαναπίνη δεν προκάλεσε μεταλλάξεις ή θραυσίσεις χρωμοσώματων σε όλο το εύρος των τυπικών δοκιμών, οι οποίες περιελάμβαναν δοκιμασίες μετάλλαξης σε βακτηρίδια και in vitro και in vivo δοκιμασίες σε θηλαστικά. **Καρκινωγόνες:** Με δεδομένα τα αποτελέσματα των μελετών σε ποντικούς και αρουραίους, συμπεραίνεται ότι η ολαναπίνη δεν έχει καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ:** Μονοβιοφθαλκτικό. Κυτταρίνη βιοδιαθεσιμότητα. Προεξλατινοποιημένο άμλο αραβόσπο, Άμλο αραβόσπο, Κολοειδές άνδρο πυρίτιο, Στεατικό πριόνιο. **6.2 Ασυμπτωτικές:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 4 έτη. **6.4 Ημέρες προμωλεύσεως κατά την φάση του πριόνιου:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί προεπιλογή ιδιαίτερη προμωλεύσεως κατά τη φάση. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Συσκευασία σε blister (OPA/Al/PVC, Al-foil): 14, 28, 35, 56 ή 70 δισκία ανά πούλι. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλοι οι συσκευασίες. **6.6 Ημέρες προμωλεύσεως απόρριψης:** Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν ή υπολείμματά που προέρχονται από αυτό θα πρέπει να απορριπτούν σύμφωνα με τις κατά τόπου απαιτήσεις.
- ΚΑΤΟΣΧΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** KRKA, d.d., Novo mesto, Smerjska cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία
- ΑΡΙΘΜΟ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Zalasta® 2.5mg: EU /1/07/415/001-005, Zalasta® 5mg: EU /1/07/415/006-010, Zalasta® 7.5mg: EU /1/07/415/011-015, Zalasta® 10mg: EU /1/07/415/016-021, Zalasta® 15mg: EU /1/07/415/022-026, Zalasta® 20mg: EU /1/07/415/027-031, Ανοφροση ΕΟΦ: 36111/26-0-09
- ΑΝΟΦΡΟΣΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Σεπτεμβρίου 2007.
- ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΡΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** -